

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

| | | |
|-------|---|-------|
| 19 ES | 11 NUMERO 480675 | 10 A1 |
| 21 | 22 FECHA DE PRESENTACION 27 ABR. 1979 | |

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

MICROFILMADO
MICROFICHAS

1-4-80

| | |
|------------------------------|---------|
| 50 PRIORIDADES: 51 NUMERO | 53 PAIS |
|------------------------------|---------|

| | | |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 69/78 | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|--|--------------------------------------|

| |
|---|
| 54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOATO DE FENILO" |
|---|

| |
|---|
| 71 SOLICITANTE (S) SUEROS, ANTIBIOTICOS Y LABORATORIO DE VACUNOTERAPIA, SOCIEDAD LIMITADA (LABORATORIO S.A.L.V.A.T., S.L.) |
|---|

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE o/. Valencia, 230 - Barcelona |
|--|

| |
|---|
| 72 INVENTOR (ES) Don Carlos MONTSERRAT VIDAL y Don Juan RIERA MARINE |
|---|

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|-----------------|

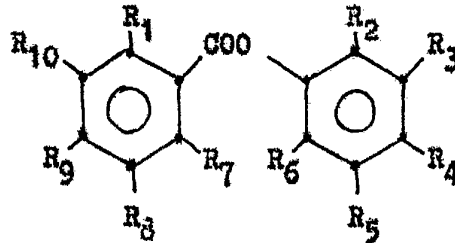
| |
|--|
| 74 REPRESENTANTE Don Jaime COMAS CARREHAS |
|--|

**POOR
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente tiene por objeto la descripción de un nuevo procedimiento para la obtención de derivados de benzoato de fenilo, de fórmula general

5.

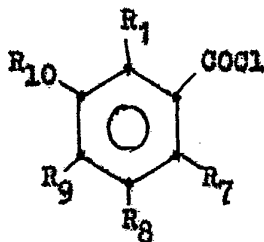


10.

donde R₁ es un grupo hidroxilo libre o esterificado con un grupo acetilo o acilo en general, R₂ es un grupo carboxilo libre o formando ésteres alquilo o arilalquilo, R₄ y/o R₃ es un grupo amino, siendo el resto de radicales: hidrógeno, radicales alquilo o halógeno.

El procedimiento objeto de esta patente consiste en hacer reaccionar un cloruro de benzoilo sustituido de fórmula

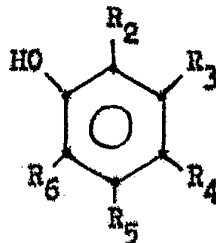
15.



20.

donde R₁, R₇, R₃, R₉, R₁₀ tienen la misma significación anterior, con un gran exceso, del orden de 2 a 10 veces molar de un fenol sustituido de fórmula

25.



donde R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen la misma significación anterior

en presencia de una base preferentemente orgánica.

La reacción se ha de verificar en un solvente orgánico, siendo adecuados para este fin tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloruro de metilano, cloroformo u otros similares, a una temperatura inferior a la de ebullición del disolvente empleado.

El tiempo de reacción varía según el medio y la temperatura.

La base utilizada se emplea simultáneamente como catalizador y como agente de fijación del cloruro de hidrógeno que se desprende en la reacción, por lo que debe utilizarse un mínimo de moles igual a los del cloruro de ácido añadidos. Como bases adecuadas a tal fin se encuentran piridina, trietilamina, piperidina, dimetilalanilina y demás.

Una vez completada la reacción, el procedimiento de aislamiento del producto de la misma y su posterior purificación no puede generalizarse al ser función del tipo de radicales sustituyentes.

En principio, consiste en la adición de una solución acuosa de un ácido mineral hasta pH ácido para separar la base orgánica, con lo que se obtiene un precipitado y posterior lavado de éste en el caso más simple.

En otros, el proceso se complica al interferir los sustituyentes en la reacción. Así, por ejemplo, en la síntesis del ácido 2-(2'-hidroxifenil carboniloxi) benzoico, donde R_1 es un grupo hidroxilo, R_2 es un grupo carboxilo y R_3 a R_{10} son hidrógeno, por reacción del cloruro de 2-hidroxibenzoilo con el ácido 2-hidroxibenzoico. Una vez efectuado este lavado ácido, se obtiene una mezcla de: producto buscado, ácido 2-hidroxibenzoico en

exceso y otros ésteres ácidos de naturaleza polimérica procedentes de la reacción del cloruro de ácido con las moléculas de éster ya formadas y que todavía tienen un grupo hidroxilo libre.

En este caso, el producto se aísla por redisolución en una solución acuosa de hidróxido sódico, la cual se acidula hasta un pH

5. comprendido entre 6 y 4,5, margen en el cual precipita casi selectivamente el compuesto. Posteriormente el producto debe someterse a una última purificación por ebullición con agua en la proporción de 10 partes por una de sólido, con lo que se eliminan los últimos residuos de ácido 2-hidroxibenzoico.

Para facilitar la comprensión de este procedimiento, y sin que ello pueda considerarse como limitación de la patente, se describen a continuación los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1:

15. Ácido 2-(2'-hidroxifenil carboniloxi) benzoico

- a) 31 g de cloruro de 2-hidroxibenzoico se añadieron con agitación sobre 85 g de ácido 2-hidroxibenzoico en 40 ml de piridina y 35 ml de dioxano a temperatura ambiente. Después de seis horas, se lavó la masa de reacción con 500 ml de ácido clorhídrico diluido y con 300 ml de agua. El producto obtenido se solubilizó con 700 ml de solución diluida de hidróxido sódico. La solución amarillenta resultante se llevó a pH de precipitación con 285 ml de ácido clorhídrico diluido, obteniéndose un producto que, una vez purificado por ebullición con 300 ml de agua, filtrado y lavado con agua hirviendo, dió 27,8 gr. (54%) de ácido 2-(2'-hidroxifenil carboniloxi) benzoico de punto de fusión 147°C. Equivalentes de neutralización 258 ± 2

- b) 31 gr de cloruro de 2-hidroxibenzoico se añadieron

con agitación sobre 100 gr de ácido 2-hidroxibenzoico en 100 ml de dimetilaniina y 50 ml de tolueno a temperatura ambiente. Después de tres días, se procedió como en el apartado a), obteniéndose 25,8 g (50%) de ácido 2-(2'-hidroxifenilcarbonyloxi) benzoico P.f 146-146,5° C

Ejemplo 2:

Ácido 2-(2'-acetiloxifenilcarbonyloxi) benzoico.

35 g de cloruro de ácido 2-acetiloxibenzoico en 20 ml de piridina y 13 ml de dioxano a 30°C. Se dejó durante una noche. Se lavó la masa de reacción con 250 ml de ácido clorhídrico diluido, después con agua y el residuo de filtración se hirvió con agua, dando 32 g (53%) de ácido 2-(2'-acetiloxifenilcarbonyloxi) benzoico P.f. 138°C, Equivalente de neutralización 300 ± 2.

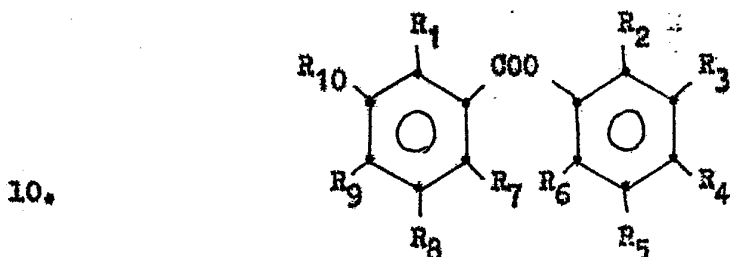
Serán independientes del objeto de la invención las proporciones de los componentes empleados, dispositivos, tiempos y temperaturas propios para llevar a la práctica el procedimiento descrito, siempre que las variaciones que se introduzcan no afecten a su esencialidad.

N O T A

REIVINDICACIONES

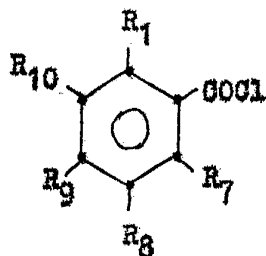
Se reivindica como objeto de la presenta Patente de In-
vención:

- 5. 18.-Procedimiento para la obtención de derivados de ben-
zoato de fenilo, de fórmula

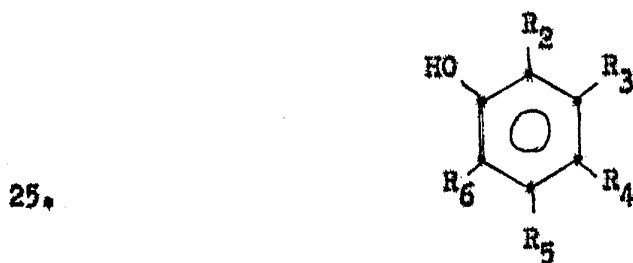


donde R₁ es un grupo hidroxilo libre o esterificado con un grupo acetilo o acilo en general, R₂ es un grupo carboxilo o formando ésteres alquilo o arilalquilo, R₄ y/o R₈ es un grupo amino, siendo el resto de radicales: hidrógeno, radicales alquilo o halógeno,

- 15. que se caracteriza esencialmente por el hecho de hacer reaccionar un cloruro de benzoilo sustituido de fórmula



- 20. donde R₁, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ tienen la misma significación anterior, con un exceso de un fenol sustituido de fórmula



donde R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen el mismo significado anterior, en

presencia de un solvente orgánico de polaridad media y de una base orgánica en proporción molar al menos igual a la del cloruro de ácido, aislando luego el producto de reacción por precipitación con una solución de un ácido mineral y purificándose eventualmente tal producto por disolución en una solución acuosa básica, reprecipitándolo por último con ácido mineral en un intervalo de pH que depende de dicho producto y lavándolo finalmente con agua hirviendo.

5. 2ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOATO DE FENILO.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de siete páginas mecanografiadas por una sola cara.

Barcelona, 27 de abril 1979

P. A.

