



Patent dodatkowy
do patentu _____

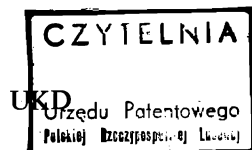
Kl. 12o,14

Zgłoszono: 10.VIII.1968 (P 128 589)

Pierwszeństwo: 14.VIII.1967 Kanada

MKP C07c 65/10

Opublikowano: 20.XII.1973



Współtwórcy wynalazku: Erwin Frederick Schoenewaldt, George Gustave Hazen,
Richard Ferris Shuman

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania kwasu O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowego o wzorze 1, stosowanego jako środek przeciw zapaleniom, skuteczny przy zapobieganiu i leczeniu obrzęków i ziarniaków i mający w pewnym stopniu właściwości przeciwwgorączkowe i znieczulające.

Znany sposób wytwarzania kwasu O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowego polega na acetylowaniu kwasu 5-(4-fluorofenylo)-salicylowego o wzorze 2 bezwodnikiem kwasu octowego. Wadą tego procesu jest to, że reakcja przebiega powoli i wydajność produktu jest niska.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że acetylowanie kwasu 5-(4-fluorofenylo)-salicylowego o wzorze 2 postępuje szybko i z wysoką wydajnością, jeżeli jako środek acetylujący stosuje się związki mogące oddawać grupę acetylową i zdolne do reakcji z fenolową grupą wodorotlenową lub pochodną fenolową z której może powstawać grupa fenoksyłowa. Jako związki acetylujące według wynalazku stosuje się chlorowcobezwodnik kwasu octowego, keten lub ester izopropenylowy kwasu octowego.

Proces acetylowania można ewentualnie prowadzić w obecności katalizatorów kwasowych lub zasadowych, które przyspieszają przebieg reakcji. Jako katalizatory stosuje się na przykład trójetyloaminę lub pirydynę, kwas siarkowy lub fosforowy, trójfluorek boru, związek trójfluorku boru z tlenkiem rtęciowym, kwas p-toluenosulfonowy, kwas trójfluoroctowy, octan sodu, mrówczan sodu lub żywiczne wymieniacze jonowe. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika,

2

nie ulegającego zasadniczo acetylowaniu. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład pirydyna, benzen, toluen, dwumetyloformamid, aceton, czterochlorek węgla, chlo-roform, chlorek metylenu, bezwodnik octowy i kwas octowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze wyższej od temperatury zamarzania mieszaniny reakcyjnej i niższej od tej, w jakiej mógłby następować rozkład substratów lub produktu. Korzystnie stosuje się temperaturę 0°C — 100°C.

Stosunek ilościowy użytego środka acetylującego nie ma decydującego znaczenia, gdyż żądany produkt powstaje zarówno przy niedostatecznej ilości środka acetylującego, jak i przy jego nadmiarze. W przypadku użycia nadmiaru związku podawanego acetylowaniu może powstawać bezwodnik związku o wzorze 2 i kwas octowy. W celu uniknięcia powstawania tego bezwodnika nie należy więc stosować nadmiaru środka acetylującego. Jednakże, jeżeli powstała pewna ilość bezwodnika, wówczas można go następnie poddać hydrolizie na przykład wodnym roztworem kwasu, przy czym powstaje kwas O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowy. Korzystnie stosuje się środek acetylujący w ilości 100—1000%, a zwłaszcza 200—600% ilości wynikającej z obliczeń stechiometrycznych. Produkt reakcji wyosabia się i oczyszcza znanymi sposobami, na przykład przez odsączenie, przemycanie, odparowywanie, suszenie i ponowną krystalizację.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Acetylowanie za pomocą chlorku acetylu. Do 23,2 g kwasu 5-(4-fluorofenylo)-salicylowego w 200 ml benzenu dodaje się 0,12 mola chlorku acetylu i 0,01 mola bromku acetylu i utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny, a następnie chłodzi, przemywa 50 ml wody, dalej 50 ml 6 n roztworu wodorotlenku sodowego i wreszcie 50 ml wody. Roztwór benzenowy stęży się do małej objętości i odsąca wykryształizowany kwas O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowy, przemywa go 100 ml heksanu i suszy do stałego ciężaru. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 130—145°C, przy czym wydajność wynosi 50% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Acetylowanie za pomocą ketenu. Do 23,2 g kwasu 5-(4-fluorofenylo)-salicylowego w 400 ml bezwodnego eteru dodaje się 0,2 g kwasu p-toluenosulfonowego i do roztworu wprowadza się przez bełkotkę keten w ciągu $1\frac{1}{2}$ godziny, utrzymując temperaturę 25°C, aby zapobiec odparowywaniu eteru. Według obliczeń stechiometrycznych należałoby wprowadzić 4,2 g ketenu, ale w celu uzyskania dobrej wydajności stosuje się keten w dużym nadmiarze. Następnie dodaje się 50 ml kwasu octowego, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem eter i w temperaturze 40°C dodaje powoli 250 ml wody. Wykryształizowany kwas 5-(4-fluorofenylo)-acetylosalicylowy odsąca się i przemywa 100 ml wody. Produkt topnieje w temperaturze 130—145°C, a wydajność procesu wynosi 98% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Acetylowanie za pomocą octanu izopropenylu. Do 0,1 mola kwasu 5-(4-fluorofenylo)-sa-

licylowego w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się 0,12 mola octanu izopropenylu i 2 g kwasu 2,4-dwunitrobenzenosulfonowego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury 40°C i dodaje powoli 1 litr wody. Po ochłodzeniu do temperatury 0°C odsąca się wykryształizowany kwas O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowy, przemywa go 100 ml wody i suszy do stałego ciężaru w temperaturze 60°C. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 130—145°C, a wydajność jego wynosi 80% wydajności teoretycznej.

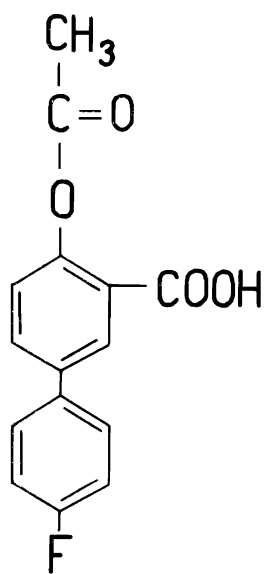
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu O-acetylo-5-(4-fluorofenylo)-salicylowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że kwas 5-(4-fluorofenylo)-salicylowy poddaje się reakcji ze związkiem zdolnym do oddawania rodnika acetylowego i mogącym reagować z fenolowymi grupami hydroksylowymi, takim jak chlorowcobezwodnik kwasu octowego, keten lub ester izopropenylowy kwasu octowego.

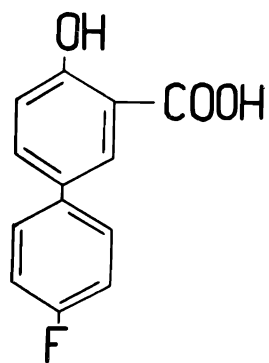
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, zasadniczo nie ulegającego acetylowaniu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności kwasowego katalizatora.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności kwasu siarkowego.



Wzór 1



Wzór 2