

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 247**

51 Int. Cl.:

C07C 219/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2014 PCT/EP2014/063319**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14207002**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2014 E 14732224 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3013788**

54 Título: **Método para producir benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo)**

30 Prioridad:

27.06.2013 WO PCT/CN2013/000772

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.09.2019

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JI-YONG y
XU, XU-FENG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 724 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para producir benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo)

La presente invención se refiere a un nuevo método para producir benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo).

5 Los productos para el cuidado solar han evolucionado considerablemente a lo largo de los años. Las formulaciones anteriores estaban destinadas a proteger al usuario de la radiación UV-B (UVB), ya que se pensaba que los rayos UV-B eran los contribuyentes más importantes para las arrugas, las enfermedades de la piel y el cáncer de piel. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la radiación UV-A (UVA) es igual o incluso más importante en el desarrollo del daño solar y las enfermedades de la piel, tales como lupus eritematoso y melanoma y los cánceres de piel no melanoma. Por lo tanto, el enfoque de hoy en día es eliminar la mayor cantidad posible de luz UVA (320-400 nm) y/o UVB (280-320 nm).

Es bien sabido por una persona experta en la técnica que las sustancias que tienen una estructura de benzofenona se caracterizan por sus muy buenas propiedades de absorción en la región UV-A. Representantes adecuados particulares de esta clase de sustancias son, p. ej., ésteres alquílicos 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico. Su uso como filtros UV fotoestables en preparaciones cosméticas o farmacéuticas se describe, por ejemplo, en el documento US6409995B1.

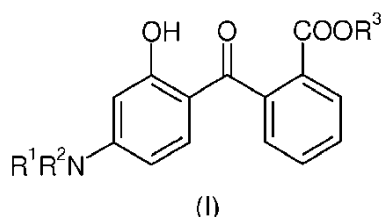
Son también conocidas sustancias poliméricas de filtro UV que contienen residuos de éster alquílico 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico y, p. ej., se describen en los documentos EP1 494 642 y WO2011/070068.

Los ésteres alquílicos 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoicos mencionados anteriormente se pueden preparar por esterificación del ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico, tal como se describe, p. ej., en el documento US6409995B1 o US2005165099A1 (correspondiente al documento WO03/097578) o WO03/085340. Sin embargo, los ésteres alquílicos 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoicos preparados de acuerdo con los procedimientos arriba mencionados exhiben a menudo un perfil de impurezas y decoloración no deseado y, por lo tanto, no satisfacen los estándares de alta calidad que se requieren de estos compuestos para su uso como filtros UV en preparaciones cosméticas o para ser acoplados a una cadena principal polimérica. Además, los métodos descritos hasta ahora implican etapas de purificación elaboradas que no son adecuados para la producción a gran escala y conducen a rendimientos reducidos.

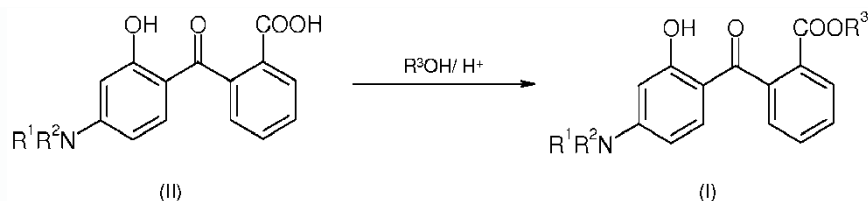
Por lo tanto, existe una necesidad continua de un método eficiente y económico para preparar ésteres alquílicos 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoicos que no muestren una decoloración y exhiban un perfil de impurezas muy bajo.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los inconvenientes mencionados anteriormente se pueden superar aplicando etapas de procedimiento específicas en un orden consecutivo.

Así, en una realización, la invención se refiere a un método para producir benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I),



35 en donde
 R^1 y R^2 son etilo;
 R^3 es alquilo C_1 - C_{12} o cicloalquilo C_3 - C_{10} ,
 caracterizado porque dicho método comprende las etapas consecutivas de
 40 (i) Esterificación del ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico de fórmula (II) por medio de un alcohol C_1 - C_{12} o un alcohol C_3 - C_{10} cíclico en presencia de un catalizador de carácter ácido para obtener benzoato de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I):



- 5 (ii) Dilución de la mezcla de reacción obtenida con un disolvente orgánico y opcionalmente con agua,
 (iii) Neutralización de la mezcla de reacción diluida obtenida con una base adecuada,
 (iv) Separación de fase de la fase acuosa y la fase de disolvente orgánico y
 (v) Extracción de la fase de disolvente orgánico obtenida de este modo con una base acuosa hasta que la cantidad de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil-benzoico en la fase orgánica sea inferior a 0,1% (según se determina por HPLC).

10 En una realización preferida adicional, el procedimiento comprende una etapa de filtración (vi) subsiguiente, en la que la fase de disolvente orgánico, opcionalmente después de secar con un agente de secado adecuado, tal como p. ej., MgSO₄ se filtra a través de un adsorbente adecuado. Además, se prefiere que el producto, después de la etapa de filtración, precipite del disolvente orgánico con un 'auxiliar de precipitación' adecuado, ya que esto aumenta adicionalmente la pureza y el rendimiento en comparación con la cristalización normal (etapa (vii)). Opcionalmente, antes de la precipitación, la fase de disolvente orgánico filtrada se concentra parcialmente.

En todas las realizaciones de la presente invención R¹ y R² son ambos etilo.

15 Radicales alquilo C₁-C₁₂ adecuados que pueden mencionarse para R³ son radicales alquilo C₁-C₁₂ lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, n-propilo, 1 metiletilo, n-butilo, 1 metilpropilo, 2- metilpropilo, 1,1-dimeteleto, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metil-pentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetil-propilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n- heptilo, 2-etilhexilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

20 Radicales cicloalquilo adecuados que pueden mencionarse para R³ son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-metilciclopropilo, 1-etilciclopropilo, 1-propilciclopropilo, 1-butilciclopropilo, 1-pentilciclopropilo, 1-metil-1-butilciclopropilo, 1,2-dimetilciclopropilo, 1-metil-2-etilciclopropilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo.

En todas las realizaciones de la presente invención, preferiblemente R³ es un radical alquilo C₁-C₈ lineal o ramificados, más preferiblemente R³ es un alquilo C₁-C₆ lineal, tal como, en particular, un alquilo C₁-C₃ lineal, tal como más en particular metilo o etilo. Lo más preferiblemente, en todas las realizaciones de la presente invención R³ es metilo.

30 La esterificación del ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico (II) se lleva a cabo generalmente de una manera conocida per se (véase para ello Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1986, 16^a Edición, páginas 400-408) con los correspondientes alcoholes C₁-C₁₂ o alquilalcoholes C₃-C₁₀ cíclicos en presencia de un catalizador de carácter ácido. El alcohol utilizado puede funcionar aquí como un reactivo y como un disolvente. Para aumentar el rendimiento, podría ser ventajoso que el agua de reacción formada durante la esterificación se separe por destilación azeotrópica.

35 Catalizadores ácidos que se pueden utilizar son, por ejemplo, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido fosfórico, ácidos sulfónicos, tales como ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o mezclas de estos ácidos, pero también intercambiadores de iones grupo que contengan ácido sulfónico, tales como, por ejemplo, Lewatits S100 (Bayer). Catalizadores de carácter ácido preferidos son HCl, H₂SO₄, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Una realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención implica que la esterificación se lleva a cabo en presencia de ácido sulfúrico como catalizador.

40 Cuando se completa la esterificación, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico adecuado. Disolventes particularmente adecuados de acuerdo con la presente invención son disolventes en los cuales los benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil) de fórmula (I) son bien solubles, tales como, en particular, tolueno, ciclohexano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y 1,2-dicloroetano. Disolventes orgánicos preferidos en

todas las realizaciones de la presente invención son 1,2-dicloroetano, tolueno o ciclohexano. En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere particularmente el uso de tolueno como disolvente orgánico.

- 5 Bases adecuadas en la etapa de neutralización (iii) son bien conocidas por una persona experta en la técnica y abarcan carbonatos o hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, así como amoníaco. Particularmente adecuadas para la neutralización en la etapa (iii) en todas las realizaciones de la presente invención son soluciones acuosas de la base respectiva. Lo más preferiblemente en todas las realizaciones de la presente invención se utiliza una solución acuosa de hidróxido de sodio o una solución acuosa de amoníaco (es decir, hidróxido de amonio acuoso).
- 10 En el caso de tolueno como disolvente orgánico, es ventajoso utilizar una solución acuosa de amoníaco al 7-25% en peso en la etapa de neutralización (iii). En particular, se utiliza una solución acuosa de amoníaco al 10-20% en peso, tal como más en particular se utiliza una solución acuosa de amoníaco al 12-16% en peso, ya que esto conduce a una cantidad optimizada de sólidos en la mezcla de reacción que facilita la manipulación.
- 15 En la etapa de extracción (v), todos los sólidos deben disolverse antes de que se pueda realizar la extracción. Esto se puede lograr al aumentar la cantidad de disolvente orgánico - o al aumentar la temperatura. Preferiblemente, la extracción tiene lugar a temperatura elevada. La temperatura tiene que ajustarse luego de acuerdo con el disolvente orgánico utilizado y se selecciona preferiblemente en el intervalo de 20-70°C.
- 20 En el caso de tolueno como disolvente orgánico, la extracción tiene lugar preferiblemente a temperatura elevada, tal como a una temperatura seleccionada en el intervalo de 30-70°C. Más preferiblemente, la temperatura se selecciona en el intervalo de 40-60°C, lo más preferiblemente en el intervalo de 45-55°C.
- 25 Bases acuosas adecuadas en la etapa de extracción (v) son bien conocidas por una persona experta en la técnica y abarcan soluciones acuosas de carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, amoníaco, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio (NaOH) e hidróxido de potasio (KOH). Particularmente adecuadas para la etapa de extracción (v) en todas las realizaciones de la presente invención son soluciones acuosas de NaOH o KOH, tal como lo más preferiblemente una solución acuosa de NaOH, ya que ésta es particularmente adecuada para separar el ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico residual. La concentración de la base, tal como, en particular, NaOH, en la solución acuosa se selecciona preferiblemente en el intervalo de 0,5-10% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 1 -5% en peso, tal como, p. ej., en el intervalo de 2% en peso.
- 30 En un método preferido particular de acuerdo con la presente invención, en la etapa de extracción (v) el disolvente orgánico es tolueno, la base acuosa es una solución acuosa de NaOH en una concentración de 1-5% en peso y la extracción se lleva a cabo a una temperatura seleccionada en el intervalo de 40-60°C, preferiblemente en el intervalo de 45-55°C.
- 35 La filtración se realiza de acuerdo con métodos estándares en la técnica colocando el adsorbente - opcionalmente humedecido por el disolvente orgánico en un medio de filtro adecuado y filtrando la fase de disolvente orgánico obtenida en la etapa (v) - opcionalmente después de una etapa de secado y concentración - a través del sistema de adsorbente/ filtro.
- 40 Los adsorbentes utilizados en la etapa de filtración (vi) son generalmente sustancias sólidas que, debido a su gran área superficial, son capaces de adsorber selectivamente las impurezas de las mezclas líquidas en su interfaz. Se da preferencia a adsorbentes elegidos del grupo que consiste en carbonos activados, óxidos de aluminio, zeolitas y geles de sílice. Adsorbentes particularmente preferidos son carbonos activados y geles de sílice. El más preferido es gel de sílice.
- 45 De los óxidos de aluminio, se pueden utilizar óxidos de aluminio de carácter básico, neutros o también de carácter ácido. Ventajosamente, se utilizan los óxidos de aluminio "activos", que se obtienen, por ejemplo, a través de geles de hidróxido de aluminio post-tratados térmicamente o por calcinación a partir de hidróxido de alfa-aluminio.
- De las zeolitas, las zeolitas sintéticas son de particular interés como adsorbente. Detalles sobre la composición y la estructura de estas zeolitas se dan en el CD Rompp Chemie Lexikon-Versión 1.0, palabra clave: zeolitas, Stuttgart/Nueva York: Georg Thieme Verlag 1995 y la bibliografía citada en el mismo.
- 50 Geles de sílice adecuados como adsorbentes se describen, entre otros, en el CD Rompp Chemie Lexikon-Versión 1.0, palabra clave: geles de sílice, Stuttgart/Nueva York: Georg Thieme Verlag 1995 y la bibliografía citada en el mismo. El gel de sílice preferido en todas las realizaciones de la presente invención es el gel de sílice de malla 100-200, p. ej., que puede obtenerse en Merck Millipore.

La cantidad de adsorbente utilizada está en el intervalo de 0,1 g a 1 g, preferiblemente de 0,25 g a 0,75 g, basada en cada caso en 1 g de los benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I).

5 En una realización ventajosa, la fase de disolvente orgánico utilizada para la filtración comprende benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I) en una cantidad que oscila entre 50 y 500 g/l, preferiblemente en el intervalo de 100 -350 g/l, más preferiblemente en el intervalo de 200-300 g/l.

Después de la filtración, el producto se precipita preferiblemente de la fase de disolvente orgánico con un 'auxiliar de precipitación' adecuado.

10 La expresión 'auxiliar de precipitación' se refiere a un disolvente orgánico, en el que los benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I) son apenas solubles (lo cual se puede determinar fácilmente por una persona experta en la técnica). 'Auxiliares de precipitación' adecuados incluyen 2-metoxi-2-metilpropano (también conocido como metil t-butiléter (MTBE)), éter de petróleo o n-butanol. El 'auxiliar de precipitación' más preferido en todas las realizaciones de la presente invención es MTBE.

15 La relación (v/v) de la fase de disolvente orgánico, preferiblemente después de la concentración, al 'auxiliar de precipitación' se selecciona preferiblemente en el intervalo de 5:1 a 1:5, más preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:3 y lo más preferiblemente en el intervalo de 1:1,5 a 1:2,5.

Una realización muy particularmente preferida de la invención se refiere a un método para producir 2-(4-N,N-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de metilo, caracterizado porque dicho método comprende las etapas consecutivas de

- 20 (i) Esterificación del ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico de fórmula (II) por medio de metanol en presencia de un ácido sulfúrico para obtener 2-(4-N,N-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de metilo,
- (ii) Dilución de la mezcla de reacción obtenida con tolueno y opcionalmente con agua,
- (iii) Neutralización de la mezcla de reacción diluida obtenida con una solución acuosa de amoníaco,
- 25 (iv) Separación de fase de la fase acuosa y la fase de tolueno,
- (v) Extracción de la fase de tolueno así obtenida a una temperatura de 40-60 °C con una solución acuosa de NaOH hasta que la cantidad de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico en la fase orgánica sea inferior a 0,1% (según se determina por HPLC) y, opcionalmente, secar y concentrar la fase de tolueno,
- 30 (vi) Filtrar la fase de tolueno a través de gel de sílice y
- (vii) Aislar el 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de metilo por precipitación con metil t-butiléter (MTBE).

Se entiende que todas las realizaciones preferidas tal como se esbozan en esta memoria también se aplican al método específico arriba descrito.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar el procedimiento de acuerdo con la invención con más detalle.

35 Ejemplo de acuerdo con el procedimiento de la invención

Se mezclaron 450,0 g de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico y 912,0 g de metanol en un matraz redondo de tres de 5 litros a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 546 g de ácido sulfúrico (al 98%) en 30 min, y luego la mezcla de reacción se calentó a 68 °C. Después de 8 h de reflujo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Dos tandas de mezclas de reacción arriba mencionadas se transfirieron al reactor con camisa de 10 litros,

40 se añadieron 3600 ml de tolueno al reactor y se enfrió. A 15 °C se añadieron gota a gota 2000 ml de solución acuosa de amoníaco (14% en peso) en el reactor en el espacio de 40 min; después de la adición, se formó una suspensión. Se añadieron 1000 ml de agua a la mezcla, y luego la suspensión se calentó a 50 °C. Todos los sólidos se disolvieron; se obtuvieron dos sistemas de separación de fase transparente. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con tolueno 1500 ml. los componentes orgánicos se combinaron y luego se lavaron con hidróxido de sodio al 2% (1400 ml*2) (la capa orgánica se controló con HPLC, hasta que el ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico esté por debajo del 0,1%); y agua (1400 ml*3) para ajustar el pH a 7,0-7,5. La solución orgánica neutra de color rojo oscuro se filtró a través del embudo de vidrio con 500 g de gel de sílice (malla 100-200) para la decoloración y la capa de gel de sílice se lavó con tolueno caliente (500 ml*4) para dar una solución amarilla transparente. La solución de tolueno amarilla transparente combinada obtenida se transfirió al reactor con camisa. El

45 tolueno se separó por destilación a 300 mbar/50°C. Cuando el volumen residual fue de aprox. 2000 ml, la destilación se detuvo y 4000 ml de metil-t-butil-éter se añadieron gota a gota al matraz y apareció un precipitado blanco. La suspensión resultante se agitó durante 20 min y luego se enfrió a 5 °C durante 0,5 horas. Después de la filtración, la torta se lavó con metil-t-butil-éter (850 ml*2) y el polvo blanco obtenido se secó en una caja de vacío a 45 °C a 2-3

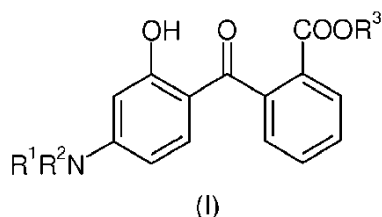
mbar durante 20 h, proporcionando 776,8 g (rendimiento: 84%) de 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de metilo en forma de un polvo blanco con una pureza del 99,3% (214 nm área%, análisis por HPLC cuantitativo ESTD).

Ejemplo comparativo

- 5 Se mezclaron 150 g (0,48 moles) de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico y 960 g de metanol en un matraz de tres de 5 litros a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron gota a gota 77 ml de ácido sulfúrico (98%) y luego la mezcla de reacción se calentó a 68 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con hidrógeno-carbonato de sodio cristalino (pH = 7,5) con una liberación significativa de gas. La suspensión se mezcló posteriormente con 500 ml de agua bajo agitación, se agitó y se filtró. La torta del filtro se lavó varias veces con agua y luego se recogió en 2 l de acetato de etilo. La suspensión se calentó a reflujo y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1,2 l. La suspensión se calentó de nuevo y se decoloró con 10 g de gel de sílice (malla 100-200). La solución negra caliente se filtra a través de 7 cm de gel de sílice (malla 100-200) y se lava con 3 l de acetato de etilo. La suspensión gris se calienta a reflujo. La suspensión resultante se enfría a 5 °C. Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con diisopropiléter y pentano y se secaron en caja de vacío a 45 °C a 2-3 mbar durante 20 h, proporcionando 115,35 g (rendimiento: 74%) de benzoato de 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)metilo en forma de un polvo gris con una pureza del 98,0% (214 nm área%, análisis por HPLC cuantitativo ESTD).
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Método para producir benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I),



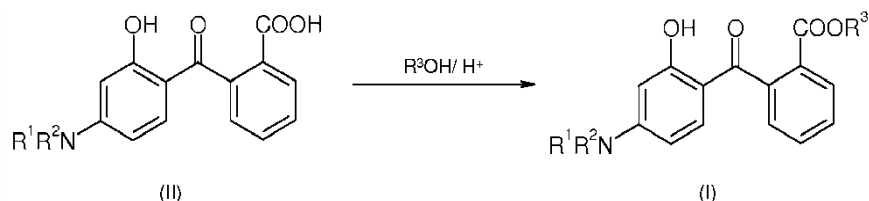
en donde

R¹ y R² son etilo;

R³ es alquilo C₁-C₁₂ o cicloalquilo C₃-C₁₀,

caracterizado por que dicho método comprende las etapas consecutivas de

- (i) esterificación del ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico de fórmula (II) por medio de un alcohol C₁-C₁₂ o un alcohol C₃-C₁₀ cíclico en presencia de un catalizador de carácter ácido para obtener benzoato de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I):



- (ii) dilución de la mezcla de reacción obtenida con un disolvente orgánico y opcionalmente con agua,
 (iii) neutralización de la mezcla de reacción diluida obtenida con una base adecuada,
 (iv) separación de fase de la fase acuosa y la fase de disolvente orgánico y
 (v) extracción de la fase de disolvente orgánico obtenida de este modo con una base acuosa hasta que la cantidad de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico en la fase orgánica sea inferior a 0,1%.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R³ es un radical alquilo C₁-C₆ lineal.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R³ es metilo.

4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el disolvente orgánico es tolueno.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que la extracción de la etapa (v) se lleva a cabo a una temperatura seleccionada en el intervalo de 30-70°C.

6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la base acuosa en la etapa (v) es una solución acuosa de NaOH.

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el procedimiento comprende, además, una etapa de filtración (vi) subsiguiente, en la que la fase de disolvente orgánico después de la separación y, opcionalmente, después de secar con un agente de secado adecuado se filtra a través de un adsorbente adecuado.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que el adsorbente es gel de sílice.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizado por que la concentración de los benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxibenzoilo) de fórmula (I) en la fase de disolvente orgánico utilizada para la filtración se selecciona en el intervalo de 50-500 g/l, preferiblemente en el intervalo de 100-350 g/l, lo más preferiblemente en el intervalo de 200-300 g/l.

10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado por que la cantidad de adsorbente se selecciona en el intervalo de 0,1 a 1 g, preferiblemente de 0,25 a 0,75 g, basada en 1 g de los benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxi-benzoilo) de fórmula (I).
- 5 11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10, caracterizado por que después de la filtración los benzoatos de 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxi-benzoilo) de fórmula (I) se precipitan de la fase de disolvente orgánica con un auxiliar de precipitación.
12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por que la relación (v/v) de la fase de disolvente orgánico al 'auxiliar de precipitación' se selecciona en el intervalo de 5:1 a 1:5, preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 1:3 y lo más preferiblemente en el intervalo de 1:1,5 a 1:2,5.
- 10 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que el auxiliar de precipitación es metil-t-butil-éter.
14. Un método para producir 2-(4-N,N-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoato de metilo, caracterizado porque dicho método comprende las etapas consecutivas de
- 15 (i) esterificación del ácido 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoico de fórmula (II) por medio de metanol en presencia de un ácido sulfúrico para obtener 2-(4-N,N-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoato de metilo,
- (ii) dilución de la mezcla de reacción obtenida con tolueno y opcionalmente con agua,
- (iii) neutralización de la mezcla de reacción diluida obtenida con una solución acuosa de amoníaco,
- 20 (iv) separación de fase de la fase acuosa y la fase de tolueno,
- (v) extracción de la fase de tolueno así obtenida a una temperatura de 40-60 °C con una solución acuosa de NaOH hasta que la cantidad de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoico en la fase orgánica sea inferior a 0,1% y, opcionalmente, secar y concentrar la fase de tolueno,
- (vi) filtrar la fase de tolueno a través de gel de sílice y
- 25 (vii) aislar el 2-(4-N,N-dialquilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoato de metilo por precipitación con metil t-butiléter.