

CASE E 2163



325270

325270

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
FENILACETICOS SUSTITUIDOS", a favor de la firma suiza  
J.R. GEIGY A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

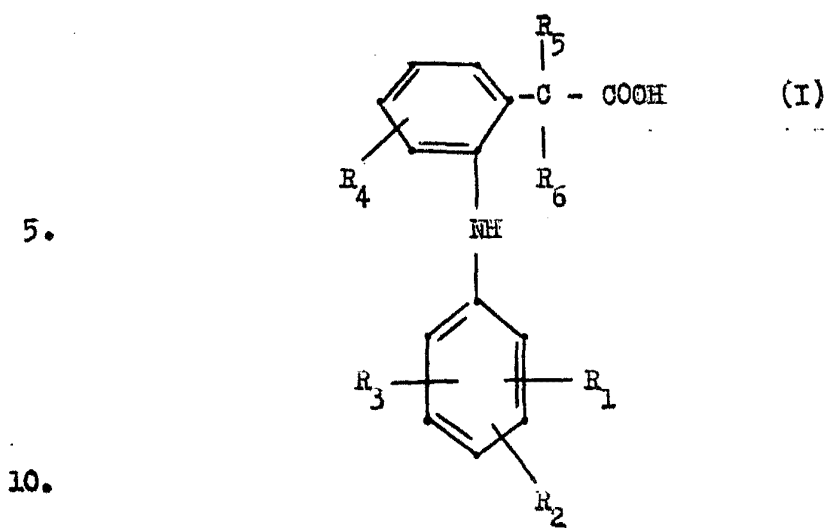
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ácidos fenilacéticos sustituidos y sus sales, estos mismos nuevos compuestos y los medicamentos que los contienen, así como su aplicación.

5. Los ácidos fenilacéticos sustituidos de la fórmula general



325270



en la que

15.  $R_1$  significa un radical alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno con un número atómico hasta 35 o bien el grupo trifluorometílico,
20.  $R_2$  y  $R_3$  significan, cada una, hidrógeno, un radical alquílico o alcoxi inferior o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,
25.  $R_4$  significa hidrógeno, un radical alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo trifluorometílico,
- $R_5$  y  $R_6$  significan cada una, hidrógeno, un radical alquílico inferior o un radical bencílico,

y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se conocen

325270



- hasta el presente. Como ahora se ha hallado, estos compuestos de la fórmula general I y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas, sobre todo actividad antiflogística (anti-inflamatoria), analgésica y antipirética con un índice terapéutico favorable. Se pueden administrar por vía oral, rectal, o bien, especialmente en forma de soluciones acuosas de sus sales, también por vía parenteral, con preferencia intramuscular, para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras dolencias inflamatorias. La eficacia antiflogística se puede demostrar con ensayos en animales, por ejemplo, en el eritema ultravioleta del conejillo de indias y en el edema Bolus alba de la rata.

- Además, estas sustancias poseen la facultad de absorber las radiaciones ultravioletas de 290-300 milimicras, por lo que son apropiadas como absorbente de las radiaciones ultravioletas para fines cosméticos, por ejemplo, en las cremas antisolares, porque absorben las radiaciones perjudiciales que enrojecen y dejan pasar las que superan los 315 milimicras y dan el color tostado que se desea.

- En los compuestos de la fórmula general I y en las sustancias de base correspondientes citadas más adelante,  $R_1$  hasta  $R_4$  son independientes entre sí, como radicales alquílicos inferiores, por ejemplo, radicales metílico o etílico. Una parte de los símbolos citados pueden significar también, por ejemplo, radicales n-propílicos, isopropílicos, n-butílicos, butílicos secundarios o butílicos terciarios. Los radicales alcoxicos inferiores o los átomos de halógeno  $R_1$  a  $R_4$  son, por ejemplo, radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi o bien átomos de cloro,



325270

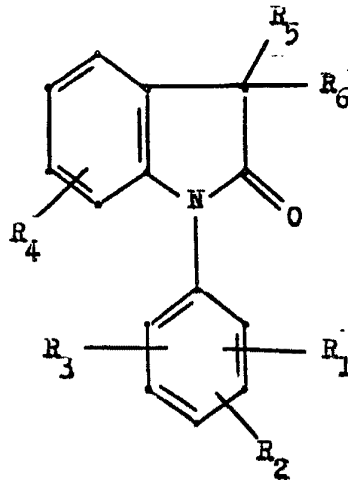
fluor o bromo,  $R_5$  y  $R_6$  significan, como radicales alquílicos inferiores, sobre todo los radicales metílico o etílico.

5. Para la preparación de un ácido de la fórmula general I o de sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, se hace reaccionar en caliente un compuesto de la fórmula general

10.

15.

20.



(II)

25. en la que

$R_1 - R_6$  tienen la significación dada anteriormente,

con un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, o un hidróxido de metal alcalinotérreo y, si se

325270



desea, de la sal alcalina o alcalino-térrea se pone en libertad el ácido. Este puede ser transformado a voluntad, en otra sal, por medio de una base orgánica o inorgánica.

5. Como disolventes, son especialmente apropiados alcoholes inferiores acuosos como etanol, metanol o n-butanol, pudiéndose emplear, también, además, etilenglicol o dimetilformamida. La hidrólisis se efectúa, por ejemplo, a la temperatura de ebullición o ebullición de ella mediante, por lo menos, un equivalente de un hidróxido o carbonato de metal alcalino o de un hidróxido de metal alcalinotérreo, especialmente hidróxido sódico o potásico.

Las sustancias de partida de la fórmula general II, que pueden ser denominadas como 1-aryl-2-indolinonas,

15. 1-ariloxiandoles o lactamas de los ácidos 2-aminofenilacéticos son, por su parte, nuevos compuestos. Para la introducción de los radicales  $R_5$  y  $R_6$  estas 1-aryl-2-indolinonas se alquilan en presencia de hidruro sódico o amiduro sódico en dimetilformamida por medio de un halogenuro alquílico o bien se trata con un halogenuro aralquílico, preferentemente, con cloruro bencílico. También puede introducirse un radical bencílico haciendo reaccionar, primero con benzaldehído y, acto seguido, reduciendo la 1-aryl-3-benzal-2-indolinona formada, por ejemplo, con hidróxido activado. La preparación de los compuestos de la fórmula general II se realiza, por ejemplo, de modo análogo a la de la conocida 1-fenil-2-indolinona, partiendo de las correspondientes difenilaminas sustituidas asimétricas por cloroacetilación para llegar a las



325270

2-cloro-N-fenil-acetanilidas sustituidas y calentando estas últimas con cloruro de aluminio a temperaturas cercanas a 160°, o por calentamiento a 100-150° con cloruro de aluminio en disolventes apropiados como tricloroetano o nitrobenzol.

5.

Se conoce un cierto número de difenilaminas sustituidas correspondientes a la definición para  $R_1 - R_4$  y otras son análogas a las que se sabe pueden prepararse, por ejemplo, según el método descrito por A.W. Chapman, J.

10.

Chem. Soc. 1929, 569-572, por calentamiento de N,O-diariliminoésteres e hidrólisis de la N,N-diarilamida formada por transposición, o bien según el método empleado por R.B.Moffet et al J. Am. Chem. Soc. 82, 1605, (1960), partiendo de ácidos ortobromobenzoicos u ortobromobenzoicos,

15.

eventualmente sustituidos y anilinas sustituidas y descarboxilación de los ácidos orto-anilino-benzoicos formados.

Un método particularmente favorable para la preparación de difenilaminas sustituidas correspondientes a la definición de  $R_1 - R_4$  en el método de Goldberg, Ber 40 4541

20.

(1907), según el cual se hace reaccionar una acetanilida eventualmente sustituida, con un bromobeneno sustituido correspondiente a la definición de  $R_4$ .

25.

Los compuestos de la fórmula general II que tienen como  $R_5$  un grupo alquílico inferior y como  $R_6$  un hidrógeno, pueden obtenerse por reacción de halogenuros del ácido alfa-halógeno-alcánico con difenilaminas sustituidas correspondientes a las definiciones de  $R_1 - R_4$  e inmediato cierre del anillo. En todo caso, además, deben ser separadas las mezclas de isómeros formadas.



325270

- Otro método para la preparación de compuestos de la fórmula general II consiste en la saponificación ácida de compuestos de la fórmula general I, cuyo grupo carboxílico es sustituido por un grupo carbo-alcoxi inferior o por un grupo nitrílico, con lo cual se efectúa el cierre del anillo.
- 5.
- Los ácidos fenilacéticos sustituidos de la fórmula I y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, pueden ser administradas por vía oral, rectal o parenteral, especialmente intramuscular. También pueden incorporarse como base a pomadas o aceites solares para uso externo.
- 10.
- Como sales, son apropiadas para aplicación terapéutica, las sales de bases inorgánicas, sin reparos farmacológicos, esto es, bases que en las dosificaciones consideradas, no solo carecen de acción fisiológica propia sino que, contrariamente, ejercen una acción deseada, por ejemplo, en forma de aplicación parenteral, especialmente una acción anestésica local. Las sales adecuadas son, por ejemplo, sales de sodio, potasio litio,
- 15.
- magnesio, calcio y amonio, así como sales con etilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidinoetanol.
- 20.
- Las dosis diarias de administración interna de ácido libre de la fórmula general I o de las sales de los mismos, sin reparos farmacológicos, para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras dolencias
- 25.



325270

inflamatorias, oscilan entre 50 y 1500 mg para pacientes adultos. Las formas de las unidades de dosificación como grageas, tabletas supositorios o inyectables contienen, de preferencia, 25 a 300 mg de un ácido libreo de una sal del mismo, sin reparo farmacológico.

5. Las formas de las dosis unitarias para la aplicación peroral contienen como sustancias activas, ventajosamente, entre un 1% y un 90% de un ácido de la fórmula general I ó de una sal del mismo, farmacológicamente apta. Para su preparación se combina la sustancia activa, por ejemplo, con sustancias de soporte en forma sólida pulverulenta como lectosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como fécula de patata, almidón de maíz o amilo-pentina, además, polvo de laminaria o polvo de pulpa de limón; derivados celulósicos o gelatina, eventualmente bajo adición de agentes lubricantes, como estearato de magnesio o de calcio, o bien de polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular adecuado, para tabletas o núcleos de grageas. Estas últimas se recubren, por ejemplo con solución concentrada de azúcar, la cual puede contener aún, goma arábiga, talco y/o bióxido de titanio, o bien con una laca disuelta en un disolvente o mezclas de disolventes orgánicas, fácilmente volátiles. A estas capas de recubrimiento se pueden agregar colorantes, por ejemplo, para diferencias las diversas dosis de materia activa.

Las siguientes prescripciones ilustran la preparación de tabletas y grageas:

325270



- a) 1000 g de materia activa, por ejemplo, ácido (o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil)-acético o sus sales de calcio o de litio, se mezclan con 550,0 de lactosa y 292,0 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8,0 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después del secado se mezclan 60,0 g de almidón de patata, 60,0 g de talco, 10,0 g de estearato de magnesio y 20,0 g de bióxido de silicio coloidal y se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de materia activa que pueden llevar una entalla divisoria para un fácil ajuste de la dosificación.

- b) 200,0 g de materia activa, por ejemplo, ácido (o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil)-acético se mezclan bien con 16 g de almidón de maíz y 6,0 g de bióxido de silicio coloidal. La mezcla se humedece con una solución de 2,0 g de ácido esteárico, 6,0 g de etilcelulosa y 6,0 g de estearina en unos 70 cc de alcohol isopropílico y se granula a través de un tamiz III (ph. Helv. V). El granulado se seca durante 14 horas y luego se pasa por un tamiz III-IIIa. Después se mezcla con 16,0 g de almidón de maíz, 16,0 g de talco y 2,0 g de estearato de magnesio y se prensan para formar 1000 grageas. Estas se recubren con un jarabe concentrado de 2000 g de laca, 7.500 g de goma arábiga, 0,150 g de colorante, 2.000 g de bióxido de silicio de alta dispersión, 25.000 g de talco y 53.350 g de azúcar y se seca,

325270



Las grageas obtenidas pesan 360 mg, cada una, conteniendo 200 mg de materia activa.

Como formas unitarias de dosificación, para aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo,

- 5. los supositorios, que consisten en una combinación de un ácido de la fórmula general I o una sal apropiada del mismo con una base de grasa neutra o también cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de una materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular adecuado.
- 10.

Los inyectables para administración por vía parenteral, especialmente intramuscular contienen, de preferencia, una sal acuosoluble, por ejemplo, la sal sódica de un ácido fenilacético sustituido de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente, junto con agentes estabilizadores y sustancias tampón apropiados en solución acuosa.

- 15.
- 20. Para la obtención de cremas protectoras contra la radiación solar, puede aplicarse una de las siguientes formulaciones:

25.	Acido $\alpha$ -(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético	1,0 g
	Aceite de parafina fluido	1,0 g
	Monoestearato de polioxi-etileno-Sorbitan	2,0 g
	derivado de polioxi-etileno-Sorbitan Lanolina	1,5 g
	solución de Sorbitol al 70%	3,0 g
	Acido estéarico	15,0 g
	Agente de conservación + perfume	c.s.

325270



	Agua hasta	<u>100,0 g</u>
	Ácido $\zeta$ -o-(2,6-dicloroanilim)-fenil/acético	1,0 g
	Propilenglicol	28,0 g
	Monosteato de glicerina	18,0 g
5.	Monolaurato de polioxietileno-Sorbitan	8,0 g
	Thimerosal (solución al 1: 1000)	1,0 g
	Perfume	c.s.
	Agua hasta	<u>100,0 g</u>

10. Los ejemplos que siguen ilustran con más detalle la realización del procedimiento según la invención, sin embargo, no limitan de ningún modo el ámbito del invento. Las temperaturas se expresan en grados centígrados.

15. EJEMPLO 1.

Ácido  $\zeta$ -o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil/acético

20. Se hierve a reflujo durante 2 horas una solución de 40 g de 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-2-indolinona en 280 cc de lejía de sodio 1-n y 420 cc de etanol. La solución clara se enfría y se destila el etanol a una temperatura de baño de 40° bajo 11 torr. El residuo acuoso se extrae con 100 cc de éter, el éter se evapora y la solución acuosa se enfría mediante adición de hielo (unos 50 g), refrigerando exteriormente a 5°. Después se agrega, agitando, ácido clorhídrico 2-n hasta que el pH de la solución llegue a aproximadamente 6. El ácido precipitado se fija en 400 cc de éter,

325270



se separa la solución etérea y la solución acuosa se extrae nuevamente con 200 cc de éter. Las soluciones etéreas se lavan con 50 cc de agua, se reúnen, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a ll torr., sin calentar. De la solución etérea concentrada, después de añadir éter de petróleo, se separa por cristalización el ácido  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ . Después de recristalización en éter de petróleo, funde a 146-149°.

10. De un modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

el ácido  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ :  
punto de fusión 181-183° en metanol;

15. el ácido  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ , punto de fusión 156-158°;

20. el ácido  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ , punto de fusión 152-156° en éter - éter de petróleo;

el ácido  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ , punto de fusión 120-122° en éter-éter de petróleo;

el ácido  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ , se descompone a 161°, en éter-éter de petróleo.

325270



Las sustancias de partida necesarias para ello se preparan por ejemplo, como sigue:

a) 2,6-dicloro-N-fenil-m-toluidina

5.

7 g de ácido N-(2,6-dicloro-m-tolil)-antranílico se calientan a 280° durante 2 horas. La masa fundida enfriada se disuelve en 30 cc de benceno y la solución bencénica se extrae con 5 cc de carbonato sódico 2-n y 5 cc de agua. La solución se seca con sulfato sódico y se evapora. Destilando el residuo se obtiene la 2,6-dicloro-N-fenil-m-toluidina en forma de aceite amarillo. Punto de ebullición 115-120°/0,001 torr.

10.

15. Análogamente se obtienen:

la N-fenil-2,6-xilidina. Punto de ebullición 123-125°/0,01 torr;  
la N-(p-clorofenil)-2,6-xilidina. Punto de ebullición 126-27°/0,01 torr;

20.

la N-fenil-2,4-xilidina, punto de ebullición 100-102°/0,005 torr;

25.

la 2,6-dicloro-difenilamina. Punto de ebullición 109-111°/0,003 torr;

la 2,6,4'-tricloro-difenilamina. Punto de ebullición 123/125°/0,001 Torr.



325270

2,6-dicloro-difenilamina  
.....

- 15 g de 2,6-dicloro-acetanilida se disuelven en 150 cc de bromobenceno. Se añaden 5,5 g de carbonato potásico calcinado y 0,5 g de polvo de cobre. Luego se calienta la mezcla a reflujo durante 4 días y se elimina el agua originada mediante un decantador. Después se enfría la mezcla y se somete a una destilación por vapor de agua. El residuo se extrae con 200 cc de éter. Se filtra por el Hyflo.
5. la solución de éter y se concentra a 11 Torr hasta sequedad. Luego se disuelve el residuo en 60 cc de solución etanólica al 10% de hidróxido potásico y se calienta a reflujo la solución durante 3 horas. Después se concentra la solución bajo 11 Torr a 40° hasta sequedad. El residuo se trata
10. con 10 cc de agua y se extrae con 100 cc de éter. La solución de éter se separa y extrae con 20 cc de agua. Luego se seca la solución de éter con sulfato sódico y se concentra a 11 Torr hasta sequedad. El residuo se destila al alto vacío. La 2,6-dicloro-difenilamina hierve a 115°/0,01 Torr en forma de aceite amarillo. El rendimiento alcanza el 43% del valor teórico.
15. 20.

De manera análoga se preparan:

25. la 2,6-dicloro-N-fenil-mtoluidina, punto de ebullición 117-120°/0,001 Torr;

la N-fenil-2,3-xilidina, punto de ebullición 100-102°/0,005 Torr;

325270



La N-fenil-2,6-xilidina, punto de ebullición 125/0,01 Torr.

La 2,6-dicloro-4'-clorodifenilamina, punto de ebullición 121°/0,01 Torr;

5.

La 2,6-dicloro-N-p-tolil-m-toluidina, punto de ebullición 131-135°/0,005 Torr;

10.

La 2,6,4'-tricloro-N-fenil-m-toluidina, punto de ebullición 135-145°/0,005 Torr;

La 2,6-dicloro-N-p-metoxifenil-m-toluidina, punto de ebullición 115-130°/0,001.

15.

La 2,6-dicloroacetanilida se prepara como sigue:

2,6-dicloro-acetanilida

20. A una solución de 81 g de 2,6-dicloro-anilina en 30 cc de ácido acético glacial, se añaden lentamente, gota a gota, 40 cc de cloruro de acetilo. Luego se calienta la solución a baño maría, hasta que termine el desprendimiento de ácido clorhídrico. Se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte la mezcla sobre hielo. Los cristales separados se 25. filtran y recristalizan en ácido acético glacial. La 2,6-dicloro-acetanilida funde a 180-181°. El rendimiento alcanza el 70% del valor teórico.

325270



De modo análogo se preparan:

la 2,6-dicloro-aceto-m-toluidina. Punto de fusión 179-181° en ácido acético glacial-agua;

5.

el ácido-2,4-xilidina. Punto de fusión 175-177° en ácido acético glacial-agua;

la aceto-2,3-xilidina. Punto de fusión 181° en ácido acético glacial-agua.

10.

Estos compuestos son conocidos en parte.

b) N-fenil-2,3',6'-tricloro-aceto-m-toluidina

15.

Se hierven durante una hora a reflujo, 4 g de 2,6-dicloro-N-fenil-m-toluidina con 40 cc de cloruro de cloroacetilo recién destilado. La solución oscura se evapora a una temperatura de baño de 50° y bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 70 cc de acetato de etilo-éter: 1:1. Esta solución se extrae con 10 cc de solución 2-n de bicarbonato potásico y 10 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo 11 Torr.

20.

La N-fenil-2,2',6'-tricloro-aceto-m-toluidina, cristalizada en ciclohexano, punto de fusión 117-118°.

25.

325270



Análogamente se preparan:

- la 2',2',6',4"-tetracloroacetil-difenilamina, punto de fusión 130-131° en etanol-agua;
5. la 2-cloro-N-(p-clorofenil)-N-(2,6-diclorofenil)-acetamida;
- la 2-cloro-N-fenil-aceto-2',3'-xilidina, punto de fusión 124-126° en ciclohexano;
10. la 2,2',6'-tricloro-acetil-difenilamina, punto de fusión 143-144° en metanol;
15. la 2-cloro-aceto-2',6'-xilidina, punto de fusión 94-96° en etanol;
- la 2,4"-dicloro-N-fenil-aceto-2',6'-xilidina, punto de fusión 104-106° en etanol;
20. la N-p-toluil-2,2',6'-tricloro-aceto-m-toluidina, punto de fusión 67-69° en éter-éter de petróleo;
- la N-fenil-2',2'-6',4"-tetracloroaceto-m-toluidina, punto de fusión 106-107° en éster acético - éter de petróleo;
25. la N-p-metoxifenil-2,2',6'-tricloroaceto-m-toluidina como aceite amarillo.



325270

c) 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-2-indolinona

- Se mezclan bien 4 g de N-fenil-2,2',6'-tricloroaceto-  
-m-toluidina y 4 g de cloruro de aluminio y se calientan a  
5. 160° durante 2 horas. La masa fundida se enfría y se vierte  
sobre unos 50 cc de cloroformo, la solución cloroformica se  
lava con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se  
evapora bajo 11 Torr. El residuo se destila. La (2,6-diclo-  
ro-m-tolil-2-indolinona hierve a 128-130°/0,001 Torr. El  
10. aceite obtenido, que cristaliza en reposo, funde a 129-  
132°.

Análogamente se preparan:

15. la 1-(2,6-diclorofenil)-5-cloro-2-indolinona, punto de fu-  
sión 130-131° en etanol-agua;  
la 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona, punto de fusión  
126-127° (en metanol);  
20. la 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-5-cloro-2-indolinona, punto de  
fusión 152-154° en éster acético - éster de petróleo.

1-(2,6-dicloro-m-tolil)-5-hidroxi-2-indolinona

25.

10 g de N-p-metoxifenil-2,2',6'-tricloroaceto-m-tolui-  
dida se mezclan con 20 g de cloruro de aluminio finamente  
pulverizado y se calienta a 280°, agitando durante 1 hora



325270

- en atmósfera de nitrógeno. Se deja enfriar y se trata la masa solidificada con mucho hielo y agua. Se forma entonces un precipitado negro que se filtra y seca a 80° y 11 Torr. La 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-5-hidroxi-2-indolinona, purificada por cromatografía en óxido neutro de aluminio, funde a 184-187°; rendimiento 60% del valor teórico.

2-(2,6-dicloro-m-tolil)-5-metoxi-2-indolinona

10. 8,1 g de 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-5-hidroxi-2-indolinona en bruto se disuelven en 26,3 cc de sosa cáustica l-n. La solución se trata luego, con 3,7 g de sulfato de dimetilo y se hierve a reflujo durante 1/2 hora. Después de enfriar, la solución reaccional se extrae con 400 cc de éster acético. Se filtra la fase orgánica, se lava una vez con agua y otra vez con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de óxido de aluminio y, una vez recristalizado en éter-éter de petróleo, funde a 135-136°; rendimiento: 20% del valor teórico.

1-(2,6-diclorofenil)-5-bromo-indolinona

25. Una solución de 11,2 g de 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona en 700 cc de etanol se añade a una solución de 8 g de bromuro potásico y 2,08 g de bromo en 150 cc de agua. La mezcla se agita fuertemente, dejándola luego 3 horas en



325270

- reposo. Después se evapora el alcohol y se filtra el precipitado insoluble de la solución acuosa residual. Esta se trata luego con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad bajo 11 Torr. El residuo consiste en una mezcla que contiene un 60% de 1-(2,6-diclorofenil)-5-bromo-indolinona. Esta se purifica por cromatografía repetida sobre una columna de gel silícico y, después de cristalizada varias veces en éter o en gel silícico y, después de cristalizada varias veces en éter o en éter-éter de petróleo, funde a 188-190°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2.

15. Acido o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-hidratrópico  
Acido 2- $\gamma$ -o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil $\gamma$ -propiónico.
20. Una solución de 3,1 g de 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-3-metil-2-indolinona en 35 cc de etanol y 20 cc de lejía de sosa l-n, se calienta 1 hora a reflujo. Luego se evapora la solución y se extrae la solución acuosa con 50 cc de éter. Se separa la solución acuosa y se acidula con ácido clorhídrico 2-n, a 5°. El aceite separado se disuelve en 100 cc de éter, la solución de éter se lava con un poco de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en frío bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter - éter de petróleo. Después de recristalización en éter-éter de petróleo, el ácido o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-hidratrópico funde a 143-145°.
- 25.



325270

El rendimiento alcanza el 30% del valor teórico.

Análogamente se preparan:

5. el ácido 2-[o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil]-butírico;  
el ácido [o-(2,6-dicloro-anilín)-fenil]-bencil-acético;  
punto de fusión 132-133° en éter-éter de petróleo.
10. La indolinona necesaria se prepara del modo siguiente:  
  
a) N-fenil-2,2',6'-tricloro-propiono-m-toluidida
15. Se calienta a reflujo durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, una solución de 5 g de 2,6-dicloro-N-fenil-m-toluidina (obtenida según el ejemplo 1a) en 20 cc de cloruro de alfa-cloro-propionilo. Se evapora al vacío, a 40° hasta sequedad y se disuelve el residuo en acetato de etilo-cloroformo 1:1. La solución se extrae con solución 2-n de bicarbonato potásico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a 40° bajo 11 Torr. El residuo se destila con el tubo de bolas. La N-fenil-2,2',6'-tricloro-propiono-m-toluidida hierve a 155-160°/0,001 Torr. Cristalizado en éter-éter de petróleo, el compuesto funde a 105-107°. El rendimiento alcanza el 59% del valor teórico.
- 25.

Análogamente se preparan:



325270

la 2,2',6'-tricloro-N-propionil-difenilamina, punto de fusión 123-125° en metanol;

5. la 2-cloro-2',6'-dimetil-N-propionil-difenilamina, punto de fusión 126-128° en metanol.

b) 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-3-metil-2-indolinona

10. Una mezcla de 31,2 g de N-fenil-2,2',6'-tricloro-propionil-m-toluidida y 31,2 g de cloruro de aluminio se calienta a 160° durante 2 horas. La masa fundida se enfría y se vierte sobre 500 g de hielo. El aceite separado se disuelve en 100 cc de éter. La solución de éter se lava con 50 cc de solución 2-n de bicarbonato potásico y 100 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío, a 40°. El residuo se cromatografía en 500 g de óxido neutro de aluminio.

15. Las fracciones 3-7, eluidas con benceno, contienen la 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-3-metil-2-indolinona. Se reúnen y cristalizan en éter, punto de fusión 110-130°. El rendimiento es del 44% del valor teórico.

20. De un modo análogo se prepara:

25. la 1-(2,6-dicloro-fenil)-3-metil-2-indolinona, punto de fusión 98-99° en acetato de etilo-éter de petróleo.



325270

c) 3-etil-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-indolinona

5. 1 g de una suspensión en aceite mineral hidruro sódico, se pone en suspensión en 30 cc de dimetilformamida absoluta, y a 0-5° se añade gota a gota una solución de 5,6 g de 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-indolinona en 10 cc de dimetilformamida absoluta. Luego se agita la mezcla durante 40 minutos a 10°. Se añaden gota a gota 3,2 g de yoduro de etilo y se agita la mezcla durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo y se extrae con 200 cc de éter. La solución de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad bajo 11 Torr. Se cromatografía el residuo en 200 g de óxido neutro de aluminio. Las fracciones 2 y 3, eluidas con éter-éter de petróleo 1:1, contienen la 3-etil-1-(2,6-dicloro-fenil)-2-indolinona pura. Después de cristalizar dos veces en metanol el compuesto funde a 100-101° rendimiento: 15% del valor teórico.

20. d) 1-(2,6-diclorofenil)-3-benzal-2-indolinona

25. 0,78 g de 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona se disuelven en 50 cc de alcohol absoluto, luego se tratan con 1,06 g de benaldehído y 2 gotas de piperidina y se calienta durante 5 horas a 50°. Después la mezcla reaccionante se evapora en vacío y el residuo purifica por cromatografiado en una columna de óxido de aluminio. La 1-(2,6-diclorofenil)-3-benzal-indolinona, cristalizada en éter, funde a



# 325270

135-136°. Rendimiento 80% del valor teórico.

e) 1-(2,6-diclorofenil)-3-bencil-2-indolinona

5. 3 g de la 1-(2,6-diclorofenil)-3-benzal-2-indolinona, obtenida anteriormente, se disuelven en 100 cc de dioxano. Luego se añaden 0,2 g de carbón con platino al 5% y se hidrogena a temperatura ambiente y a presión normal. Se origina la 1-(2,6-diclorofenil)-3-bencil-2-indolinona. Rendimiento 60%.
- 10.

EJEMPLO 3.

Ácido o-[2,6-dicloro-m-toluidin]-alfa-metil-hidratrópico

15. Ácido 2-[o-(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil]-2-metil-propiónico.

20. Se calienta a reflujo durante 48 horas una solución de 1,5 g de 1-(2,6-diclorofenil)-3,3-dimetil-2-indolinona en 15 cc de etanol y 10 cc de lejía de sosa 2-n. Luego se enfría a temperatura ambiente y se añaden 50 cc de agua. Los cristales separados se filtran. El filtrado se extrae con 30 cc de éter. Se separa la solución de éter y la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico 2-n. Los cristales separados se disuelven en cloroformo-éter 1:1, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter.
25. El ácido o-(2,6-dicloro-m-toluidino)-alfa-metil-hidratrópico, después de cristalizado en éter, funde a 187-192°. El

325270

rendimiento asciende al 20% del valor teórico.

Las materias de partida se preparan como sigue:

5. a) 1-(2,6-dicloro-fenil)-3,3-dimetil-2-indolinona

- A una suspensión de 2,1 g de hidruro sódico-acetate mineral (1:1) en 30 cc de dimetilformamida absoluta, se añade gota a gota, en presencia de nitrógeno, a 0-5°, una solución de 5,6 g de 1-(2,6-dicloro-fenil)-2-indolinona (punto de fusión 126-127°) en 10 cc de dimetilformamida absoluta. Se agita durante 40 minutos a 10°, luego se añaden, gota a gota, 7 g de yoduro de metilo. Ato seguido se agita la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo triturado. Se extrae 5 veces con 200 cc de éter. Los extractos de éter se reúnen y se lavan con 100 cc de agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo ll Torr. El residuo se cristaliza en éter. La 1-(2,6-diclorofenil)-3,3-dimetil-indolinona funde a 128-130°. El rendimiento llega al 67% del valor teórico.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4.

25. Sal sódica del ácido [o-(2,6-dicloroanilín)-fenil]-acético.

Una solución de 186 g de 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona en 660 cc de etanol y 660 cc de lejía de sosa 2-n,



325270

- se calienta a reflujo durante 4 horas. Luego se enfría la solución y se deja durante 4 horas en reposo a 0-5°. Los cristales separados se filtran y se recristalizan en agua, La sal sódica del ácido  $\overline{\text{O}}-(2,6\text{-dicloroanilin})\text{-fenil}\overline{\text{I}}\text{-acético}$  funde a 293-295°. El rendimiento llega al 97% del valor teórico.
- 5.

De modo análogo se prepara:

- La sal sódica del ácido  $\overline{\text{O}}\text{-5-cloro-2-(2,6-dicloro-anilin)}\text{-fenil}\overline{\text{I}}\text{-acético}$ , punto de fusión 296° en agua.
- 10.

EJEMPLO 5.

- Sal potásica del ácido  $\overline{\text{O}}-(2,6\text{-dicloro-anilin})\text{-fenil}\overline{\text{I}}\text{-acético}$ .
- 15.

- A una solución de 8,9 g de ácido  $\overline{\text{O}}-(2,6\text{-dicloro-anilin})\text{-fenil}\overline{\text{I}}\text{-acético}$  en 50 cc de etanol se añaden 20 cc de una solución etanólica al 8% de hidróxido potásico. La solución se hierve durante 10 minutos con carbón activo, se filtra y se concentra bajo ll Torr. Por adición de éter cristaliza la sal potásica del ácido  $\overline{\text{O}}-(2,6\text{-dicloroanilin})\text{-fenil}\overline{\text{I}}\text{-acético}$ , de punto de fusión 300-330°, descomposición.
- 20.



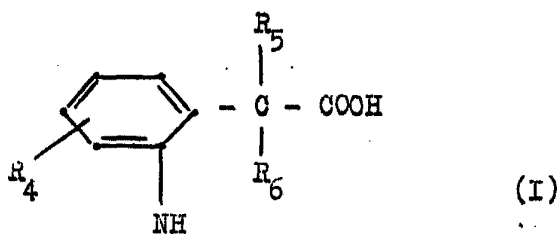
# 325270

## NOTA

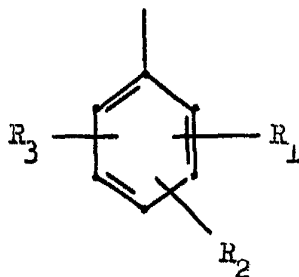
Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 4961/65 del 8 de abril de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos sustituidos, de la fórmula general I,

10.



15.



20.

en la que

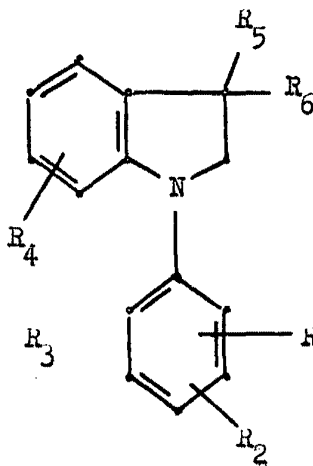
$R_1$  significa un radical alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo trifluorometílico,



325270

- $R_2$  y  $R_3$  significan, cada uno, hidrógeno, un radical alquí-  
lico o alcoxi inferior, o un átomo de halógeno  
hasta el número atómico 35,
5.  $R_4$  significa hidrógeno, un radical alquílico o alcoxi  
inferior, un átomo de halógeno hasta el número ató-  
mico 35 o el grupo trifluorometílico,
- $R_5$  y  $R_6$  significan, cada uno, hidrógeno, un radical alquí-  
lico inferior o un radical bencílico,
10. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado  
porque un compuesto de la fórmula general II

15.



(II)

20.

25.

en la que  $R_1 - R_6$  tienen el significado  
antes expuesto,  
se hace reaccionar en caliente con un hidróxido de metal  
alcalino o alcalinotérreo o un carbonato de metal alcalino,

325270



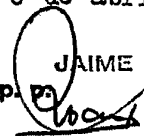
y, en caso deseado, se pone en libertad el ácido a partir de la sal obtenida de metal alcalinotérreo o alcalino.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos y sus sales, que en una variante de realización se caracteriza porque un ácido libre así obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.
10. 3. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos sustituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de abril de 1966.

P. S.

JAIME ISERN  
  
Firmado: JOSE RODRIGUEZ