



325271

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

- . -

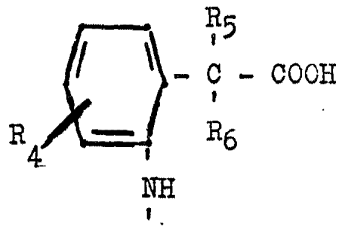
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Hasta ahora no se conocían los ácidos fenilacéticos substituidos y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas,

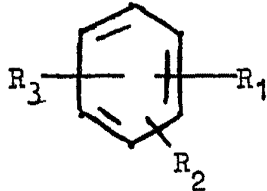
de la fórmula general I

325271



(I)

5.



15.

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 un número atómico de 35,

25.

R_5 y R_6 significan cada una, hidrógeno, un radical alquílico o alcoxi inferior o un radical bencí-

lico.

325271



5. Como se encontró entonces, estos compuestos de 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, de 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 la eritema ultravioleta del conejillo de indias y en el edema Bolus alba de la rata.

15. Además, estas substancias poseen la facultad de absorber las radiaciones ultravioleta de 290 - 300 milimicras, por lo que son apropiadas, como absorbentes de la radiación ultravioleta, para fines cosméticos por ejemplo, en las cremas anti-solares, porque absorben las perjudiciales radiaciones que enrojecen y dejan pasar las que superan las 315 milimicras y dan el color tostado que se desea.

25. En los compuestos de fórmula general I y en las substancias básicas correspondientes citadas más adelante, R₁ hasta R₄ son, independientemente entre sí, como radicales alquílicos inferiores, por ejemplo, radicales metílicos o etílicos. Una parte de los citados símbolos pueden significar también, por ejemplo, radicales n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario o butílico terciario. Los radicales alcofílicos inferiores o los átomos de halógeno

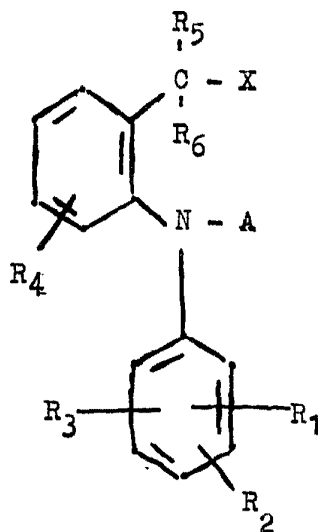
325271



5. R_1 a R_4 son, por ejemplo, radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi, o bien, átomos de cloro, fluor o bromo. R_5 y R_6 significan, como radicales alifáticos inferiores, sobre todo los radicales metílico o etílico.

Para la preparación de un ácido de la fórmula general I y de sus sales con bases inorgánicas y orgánicas se le hace reaccionar en caliente en un medio alcalino a un compuesto de la fórmula general II

10.



(II)

15.

en la que

$R_1 - R_6$ tienen la significación dada anteriormente,

A significa hidrógeno o un radical alílico,

20.

especialmente un radical alcanilo inferior y



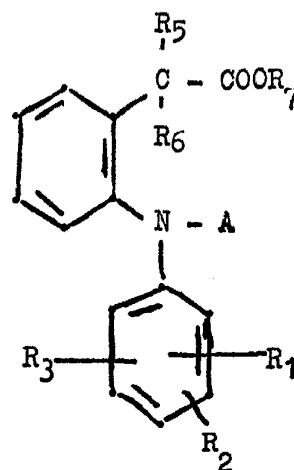
325271

X significa un grupo alcoxicarboxilo o aral-
coxicarbonilo inferiores, especialmente el
radical benciloxicarbonilo o el grupo nitri-
lico,

5. y, si se desea, de la sal obtenida se prepara el ácido li-
bre. Este puede ser transformado a voluntad, en otra sal
por medio de una base inorgánica u orgánica.

10. Como disolventes, son especialmente apropiados, alca-
noles inferiores acuosos, como etanol, metanol, o n-buta-
nol, pudiéndose también emplear, además, etilenglicol o di-
metilformamida. La hidrólisis se efectúa a la temperatura
de ebullición o cerca de ella mediante, por lo menos, un
equivalente de un hidróxido o carbonato de metal alcalino
o de un hidróxido de metal alcalino-térreo, especialmente,
15. hidróxido sódico o potásico.

▲ los compuestos de la fórmula general II pertenecen
los compuestos de la fórmula general III



(III)

20. en la que

= 6 =

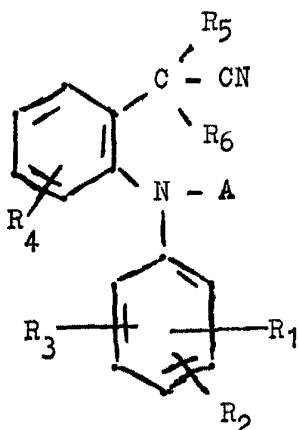
325271



$R_1 - R_6$ y A tienen la misma significación anterior, mientras que R_7 representa un radical alquílico aralquílico inferiores, especialmente el radical bencílico.

- Partiendo de los compuestos de la fórmula general III, pueden prepararse los compuestos de la fórmula general I haciendo reaccionar cada uno de ellos, en caliente, con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino-térreo o un intercambiador de iones básico o bien, en el caso de que R_7 sea el radical bencílico, se disocia este por hidrogenólisis con hidrógeno activado catalíticamente. Como disolventes son apropiados para la hidrólisis, en especial, alcoholes acuosos inferiores como metanol, etanol, n-butanol, además etilenglicol o dimetilformamida. La hidrólisis se realiza, por ejemplo, a la temperatura de ebullición o cerca de ella, mediante por lo menos, el equivalente de una base. La hidrogenólisis se efectúa del modo más ventajoso, a presión normal y desde la temperatura ambiente hasta una temperatura moderadamente elevada, en presencia de carbón paladiado en alcohol.

- Asimismo, entre los compuestos de la fórmula general II, se encuentran los compuestos de la fórmula general



(IV)



325271

en la que

- $R_1 - R_6$ y A tienen la misma significación anterior y a partir de la cual se preparan los compuestos de la fórmula general I, por reacción en caliente con un hidróxido de metal alcalino en un disolvente acuoso. Como disolvente es particularmente apropiado un alcohol inferior acuoso como, etanol, metanol, n-butanol, además de etilenglicol y dimetilformamida. La hidrólisis a la temperatura de ebullición o cerca de ella, se realiza mediante, por lo menos, con dos equivalentes de un hidróxido de metal alcalino, en especial, de hidróxido sódico o potásico.
- 5.
- 10.
15. Las materias primas de la fórmula general III con un grupo alquílico inferior como R_7 y un grupo acílico como A, pueden prepararse, por ejemplo, por transformación de los correspondientes ciano-compuestos, en clorhídrico de inimoéster y disgregación de este último con agua.
20. Pero pueden obtenerse también, partiendo de los ácidos de la fórmula general I, tratando estos del modo conocido, con agentes de alcoholación como diazoalcanos o sulfatos de dialkilo.
25. Los ésteres alquílicos y aralquílicos inferiores de la fórmula general III pueden ser obtenidos también, por otros métodos conocidos de esterificación, por ejemplo, según el



- procedimiento del N,N-dimetilformamido-dineopentilacetal de H. Büchi, K. Steen y A. Eschenmoser (Ang. Chem. 75 (1963) 1176), o con cloruro de tionilo a -10° en alcohol alquílico o aralquílico absolutos según Brenner (Helv. Chim. Acta 34 (1963) 1176), o con cloruro de tionilo a -10° en alcohol alquílico o aralquílico absolutos según Brenner (Helv. Chim. Acta 34 (1953) 1114).
- 5.

- Las primeras materias de la fórmula general IV se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar alfa-halógeno-N-aril-o-toluidinas, o -toluididas, con cianuro sódico o potásico. La alfa-cloro-o-toluidina o la alfa-cloro-o-toluidida se forman de un modo sorprendente, en una reacción de una sola fase, a partir de alcoholes orto-arilamino-bencílicos, esto es, hirviendo estos últimos con cloruro de acetilo.
- 10.

- Los o-arilaminobencilalcoholes correspondientes a la definición para R_1-R_4 , son los únicos representantes conocidos; se pueden obtener otros, por ejemplo, por reducción del éster alquílico del ácido N-arilantranílico, con hidruro de aluminio y litio en éster o tetrahidrofurano, hidruro boro-sódico en metanol o bien, hidruro boro-sódico y bromuro de litio en dietilenglicol - éter dimetílico. Los ácidos N-arilantranílicos pueden reducirse, por ejemplo, con hidruro de aluminio y litio.
- 15.
- 20.

- Los radicales alquílicos inferiores R_5 y R_6 pueden ser introducidos, también, por alcoholación de los compuestos no sustituidos en posición alfa de las fórmulas generales III y IV.
- 25.



Los ácidos fenilacéticos substituídos de la fórmula general I y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, pueden ser administrados por vía oral, rectal o parenteral, especialmente intramuscular. También pueden incorporarse como base, a pomadas o aceites solares para uso externo.

Como sales, son propias para aplicación terapéutica, las sales de bases inorgánicas y orgánicas, 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 formas de aplicación parenteral, especialmente una acción anestésica local. Las sales adecuadas, son por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio, así como sales con etilamina, tiretilamina, etanolamina, dietanolamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfina, 1-etil-piperidina o 2-piperidinoetanol.

Las dosis diarias de administración interna de ácidos libres 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 inflamatorias, oscilan entre 50 y 1500 mg de un ácido libre o de una sal del mismo que no tengan reparo farmacológico.

Las formas de las dosis unitarias para la aplicación peroral contienen como sustancia activa, con ventaja, entre 1% y 90% de un ácido de la fórmula general I o de una sal del mismo farmacológicamente apta. Para su preparación, se combina la sustancia activa, por ejemplo, con sus-

325271



- tancias de soporte en forma sólida, pulverulenta, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones como fécula de patata, almidón de maíz o amilopectina además de 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 poli-etilenglicoles (Carbowax) de peso molecular adecuado para tabletas o núcleos de grageas. Estas últimas se recubren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener aún, goma arábiga, talco y/o bióxido de titanio o bien con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente volátiles. A estas capas de recubrimiento se pueden agregar colorantes, por ejemplo, para diferenciar las diversas dosis activas.
- 5.
- 10.
- 10.

Las siguientes prescripciones ilustran la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 g de sustancia activa, por ejemplo, ácido $\sqrt{9}$ -(2,6-dicloro-m-toluidín)-fenil-acético o sus sales de calcio o de litio, se mezclan con 550 g de lactosa y 292 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 g de almidón de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 20 g de bióxido de silicio coloidal, prensándose la mezcla para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de sustancia activa, que pueden llevar una entalla divisoria para un fácil ajuste de la dosificación.
- 15.
- 20.

32527.1



b) 200 g de materia activa, por ejemplo, ácido α -(2,6-dicloro-m-toluidin)-fenil-acético se mezclan bien con 16 g de almidón de maíz y 60 g de bióxido de silicio coloidal. La mezcla de etilcelulosa y 6 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 tamiz III-IIIa. Después se mezcla con 16 g de almidón de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato de magnesio y se prensa para formar 1000 grageas. Estas se recubren con un jarabe concentrado de 2,00 g de laca, 7,50 g de goma arábica, 0,15 g de colorante 2,00 g de bióxido de silicio de alta dispersión, 25,00 g de talco y 53,35 g de azúcar y se seca. Las grageas obtenidas pesan 360 mg cada una conteniendo 200 mg de materia activa.

15. Como formas unitarias de dosificación para aplicación rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, los supositorios que consisten en una composición 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.

25. Los inyectables para administración por vía parenteral, especialmente in tramuscular, contienen con preferencia, una sal acuosoluble, por ejemplo, la sal sódica de un ácido fenilacético substituído de la fórmula general I con una concentración, ventajosamente de 0,5 - 5%, eventualmente junto con agentes estabilizadores y productos amortiguadores apropiados en solución acuosa.

325271



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

5.	ácido α -(2,6-dicloroanilín)-fenil- γ -acético	1,0 g
	aceite de parafina flúido	1,0 g
	Monoestearato de polioxietileno-Sorbitan	2,0 g
	Derivado de polioxietileno-Sorbitan-lanolina	1,5 g
	Solución de Sorbitol al 70%	3,0 g
	ácido esteárico	15,0 g
10.	agente de condensación - perfume	c.s..
	agua hasta	100,0 g

15.	Acido α -(2,6-dicloroanilín)-fenil- γ -acético	1,0 g
	propilenglicol	28,0 g
	Monoestearato de glicerina	18,0 g
	Monolaurato de polioxietileno-Sorbitan	8,0 g
	Thimerosal (solución al 1:1000)	1,0 g
	Perfume	c.s.
	Agua hasta	100,0 g

20. Los ejemplos siguientes 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 Celsius.

325271



EJEMPLO 1.

Acido α -(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidin)-fenil- γ -acético.

- 9,5 g de alfa-ciano-N-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-aceto-o-toluidida se disuelven en 100 cc de etanol y 90 cc de lejía de sosa 1-n. La solución se calienta a reflujo durante la noche. Se enfría y se concentra bajo 11 Torr a 40°, hasta unos 70 cc. La solución acuosa alcalina se extrae con 50 cc de éter, se separa esta solución etérea y la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico 2-n. Se agita con 50 cc de éter, se lava con agua el extracto etéreo, se seca la solución en éter sobre sulfato sódico y se evapora sin calentar bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. Después de recristalización en éter-éter de petróleo, el ácido α -(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidin)-fenil- γ -acético funde a 112-114°. El rendimiento alcanza el 35% del valor teórico.
- 5.
- 10.
- 15.

Esta substancia, empero, puede prepararse, también del modo indicado a continuación:

- Una solución de 16,4 g del éster etílico del ácido α -N-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-acetamido- γ -fenilacético en 225 cc de etanol al 95% y 67 cc de lejía de sosa 2-n se hierven bajo reflujo durante 16 horas. Luego se destila el etanol a 40°, bajo 11 Torr. extrayendo la solución acuosa restante con 40 cc de éter.
- 20.

- Se separa la fase etérea, se enfría la fase acuosa a 0-5° por adición de hielo y se acidula a un pH de 6 con ácido clorhídrico 2-n. El aceite separado se disuelve en 200 cc
- 25.

325271



de éter, se lava la solución etérea con 20 cc de agua y se seca sobre sulfato sódico. Luego se evapora sin calentar bajo 11 Torr. Tras la adición de éter de petróleo cristaliza el ácido $\left[\text{O}-(\text{alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidin})-\text{fenil} \right]$ acético; punto de fusión 112-114°.

5.

Las primeras materias para este ejemplo pueden prepararse del modo siguiente:

a) alcohol o-alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidin)-bencílico.

10.

A una solución de 3,8 g de hidruro borosódico en 150 cc de Diglyme exento de agua se agregan 8,7 g de bromuro de litio. La mezcla se agita 1/2 hora a temperatura ambiente. Luego se añade una solución de 14,8 g del éster metílico del ácido N-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-antranílico en 40 cc de Diglyme anhidro, adición que se efectúa gota

15.

a gota. Acto seguido se calienta 3 horas a 100°, se enfría y se vierte sobre una mezcla de 300 g de hielo y 30 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de una corta agitación, el aceite separado se extrae con 200 cc de acetato de

20.

etilo. La solución en acetato de etilo se lava con solución 2-n de bicarbonato potásico y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a 40° bajo 11 Torr. El residuo se somete a destilación fraccionada en una corta columna Vigreux. El alcohol orto-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidin)-

25.

-bencílico hierve a 127-129°/0,001 Torr./rendimiento llega al 75% del valor teórico. Análogamente se obtiene: ácido $\left[\text{O}-(6\text{-metoxi-m-toluidin})-\text{fenil} \right]$ -acético, punto de fusión

325271



105-107^a en éter.

- a^I) 9,97 g de hidruro de litio y aluminio se ponen en suspensión en 100 cc de éter absoluto y agitando se enfría a 5^o. En atmósfera de nitrógeno y con refrigeración exterior con un baño de hielo, se añade lentamente, gota a gota, una solución de 36,8 g del éster metílico del ácido N-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-tolil)-antranílico en 140 cc de éter absoluto. Acto seguido se agita la mezcla durante 18 horas a la temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 0^o se añaden gota a gota y agitando, 10 cc de agua, 10 cc de lejía de sosa al 15%. Y otra vez 30 cc de agua; luego se agita una hora a temperatura ambiente y se filtra. Lo filtrado se evapora a 40^o bajo 11 Torr. El residuo se fracciona mediante una columna Vigreux corta. Así se obtiene en forma de
5. aceite amarillo, el alcohol o-(alfa, alfa, alfa-trifluor-m-toluidin)-bencílico, de punto de ebullición 130-131^o/0,001 Torr. De un modo análogo se obtienen:
10. el alcohol o-(2,3-xilidin)-bencílico. Punto de fusión 136/141^o/0,005 Torr;
15. el alcohol o-(6-metoxi-m-toluidin)-bencílico. Punto de ebullición 138-139^o en metanol;
20. el alcohol o-(alfa, alfa, alfa-trifluor-6-cloro-m-toluidin)-bencílico. Punto de ebullición 100-101^o, en éter de petróleo;
25. el alcohol 4-cloro-2-(2',6'-xilidin)-bencílico. Punto de ebullición 141-142^o;

325271



el alcohol 5-metoxi-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencílico. Punto de ebullición 112-113° en ciclohexano.

5. a^{II}) Una solución de 7 g del éster metílico del ácido N-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-antranílico en 60 cc de metanol, se deja caer gota a gota sobre 9 g de hidru-
ro boro-sódico. Luego, la suspensión se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se calienta durante 3 horas bajo reflujo. Se enfría, se diluye con 80 cc de agua y se extrae con 300 cc de acetato de etilo. Se separa la
10. solución en acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra 11 Torr. El residuo se destila fracciona-
damente. El alcohol o-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidin)-bencílico hierve a 128-131°/0,001 Torr. El rendimiento es el 55% del valor teórico.

15. a^{III}) alcohol 4-cloro-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencílico

20. A 8 g de hidruro litio-aluminio en 50 cc de tetrahi-
drofurano anhidro se añade gota a gota, una suspensión de 50 g de ácido 4-cloro-2-(2',6'-dicloroanilin)-benzoico en 250 cc de tetrahidrofurano. La mezcla reaccionante se agita durante $\frac{1}{2}$ hora a 5°, durante 1 hora a 25° y durante 3 horas bajo reflujo y acto seguido, a 0-5°, se agregan con cuidado, gota a gota, 30 cc de lejía de sosa 2-n. Después de añadir 200 cc de tetrahidrofurano, la solución orgánica se separa, por filtración a la trompa, del precipitado cristalino, lavando este con tetrahidrofurano.
25.

Las soluciones reunidas se concentra, se tratan con acetato de etilo y se lava con lejía de sosa 2-n y solución saturada de sal común. Concentrando la fase orgánica

325271

resultan 44,4 g de un aceite pardo oscuro que se destila. Punto de ebullición 195-200°/0,003 Torr, punto de fusión 151-152°. Rendimiento 31,5 g (66%) (éter-éter de petróleo).

5: b) alfa-cloro-N-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-toluidida.

Una solución de 23 g de alcohol o-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidin)-bencílico en 70 cc de cloruro de acetilo se hierve a reflujo durante una hora en presencia de nitrógeno. La solución de color naranja se concentra a 40° bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 150 cc de acetato de etilo-éter 1:1. La fase orgánica se lava con 20 cc de solución 2-n de bicarbonato potásico y 20 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Queda un aceite claro que cristaliza en éter-éter de petróleo. La alfa-cloro-15. -N-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-aceto-o-toluidida obtenida funde a 83-85°; análogamente se obtiene:

la alfa-cloro-N-(6-metoxi-m-tolil)-aceto-toluidida. Punto de fusión 121-123° en éter-éter de petróleo.

20. c) alfa-ciano-N-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-aceto-m-toluidida.

A una suspensión de 2,2 g de cianuro sódico en 20 cc de sulfóxido de dimetilo se añade, agitando, a 40° y en el intervalo de 10 minutos, una solución de 11,6 g de alfa, cloro-N-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-aceto-o-toluidida 25. en 60 cc de sulfóxido de dimetilo. Aquí la temperatura no puede pasar de 40°. Luego la mezcla se agita durante 3 horas se enfría a 10° y se diluye con 200 cc de agua. La solución se extrae 4 veces con acetato de etilo. Las soluciones en acetato de etilo se agitan con 200 cc de ácido clorhídrico



6-n y a continuación con 30 cc de agua; luego se seca con sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 Torr. El aceite amarillo que queda como alfa-ciano-N-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-aceto-o-toluidida puede pasar directamente a elaboración ulterior. De modo análogo se obtiene:

5.

la alfa-ciano-N-(6-metoxi-o-tolil)-aceto-toluidida. Punto de fusión 108-109° del ciclohexano.

d) Ester etílico del ácido o-N-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil-acetamido-7-fenilacético.

10.

Una solución de 50 g de alfa-ciano-N-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-aceto-o-toluidida en 550 cc de éter anhidro y 375 cc de etanol absoluto, se enfrían a 0-5° agitando y con exclusión de toda humedad. Durante 4 horas se hace

15.

pasar por la solución, ácido clorhídrico seco, procurando que la temperatura no pase de los 5°. Se continúa la introducción de ácido clorhídrico durante 5 horas más, a temperatura ambiente. Luego, la solución se deja en reposo durante la noche, a temperatura ambiente y se evapora a sequedad en baño maría a 40°, bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 140 cc de agua, se recubre con 150 cc de éter y el conjunto se calienta en baño de vapor a reflujo durante 2 horas.

20.

Se enfría en seguida, se separa la fase etérea y se extrae de nuevo la solución acuosa con 200 cc de éter. Las soluciones etéreas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora a 40°, al vacío de trompa de agua. El residuo se fracciona en alto vacío mediante una columna Vigreux. El éster

25.

etílico del ácido o-N-(alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-acetamido-7-fenilacético hierve a 110-115°/0,001 Torr.

325271



Análogamente se obtiene el:

éster etílico del ácido o-N-(6-metoxi-m-tolil)-acetamido-fenilacético. Punto de ebullición 130-135°/0,001 Torr.

EJEMPLO 2.

5. Acido /o-(3-trifluorometil-6-cloroanilin)-fenil/7-acético

- Una solución de 18,4 g de alfa-ciano-N-(trifluorometil-6-cloro-fenil)-o-toluidina en 120 cc de lejía de sosa 1-n y 120 cc de etanol, se calienta a reflujo durante 10 horas. Después, la solución reaccionante se concentra, a 40°, bajo presión reducida, a un volumen de unos 80 cc y la solución acuosa se extrae con éter. La fase acuoso-alcalina se acidula entonces a 5° con ácido clorhídrico 2-n y el aceite separado se absorbe con éter. Se separa la solución etérea, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, sin calentar, a presión reducida. Por adición de éter de petróleo, sin calentar, a presión reducida. Por adición de éter de petróleo se separa por cristalización el ácido /o-(3-trifluorometil-6-cloroanilin)-fenil/7-acético. Punto de fusión 94-96°. Rendimiento 55% del valor teórico.

20. El material de partida alfa-ciano-N-(3-trifluorometil-6-clorofenil)-o-toluidina se obtiene del modo siguiente:

a) alfa-cloro-N-(3-trifluorometil-6-clorofenil)-o-toluidina.

25. Una solución de 20 g de alcohol o-(3-trifluorometil-6-cloroanilin)-bencílico en 70 cc de cloruro de acetilo se calienta a reflujo 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego se concentra la solución a unos 40°, a presión reducida.

325271



- El residuo se trata con 40 cc de benceno y se concentra de nuevo. Después se trata el residuo con 200 cc de éter y se lava la solución etérea con solución de carbonato sódico 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite restante se destila en alto vacío; punto de ebullición 120°/0,001 Torr. La alfa-cloro-N-(3-trifluorometil-6-clorofenil)-o-toluidina cristaliza en éter de petróleo. Punto de fusión 50-51°. El rendimiento es de un 32% del valor teórico.
- 5.
- De modo análogo se obtienen:
- 10.
- el cloruro de 4-cloro-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencílico
el cloruro de 4-cloro-2-(2',6'-dimetilanilin)-bencílico.
Punto de fusión 113-117°;
- el cloruro de 5-metoxi-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencílico.
Punto de fusión 82-84° en éter de petróleo.
- 15.
- b) alfa-ciano-N-(3-trifluorometil-6-clorofenil)-o-toluidina
- Se calienta a 40° una suspensión de 6 g de cianuro sódico en 120 cc de sulfóxido de dimetilo. Luego se añade agitando, una solución de 33 g de alfa-cloro-N-(3-trifluoro-
- 20.
- metil-6-clorofenil)-o-toluidina en 150 cc de sulfóxido de dimetilo, sin que la temperatura pase de 40° y se diluye con 600 cc de agua. La solución se extrae 3 veces con 1000 cc cada vez, de éster acético. Los extractos reunidos se lavan luego con 100 cc de ácido clorhídrico 6-n y 100 cc de agua. Se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se destila al alto vacío. La alfa-ciano-N-(3-trifluorometil-6-clorofenil)-o-
- 25.
- toluidina hierve a 122-126°/0,01 Torr y puede ser cristalizada en éter de petróleo. Después de la recrystalización



el punto de fusión queda a 58-59°. El rendimiento alcanza el 74% del valor teórico. De modo análogo se obtienen:

el alfa-ciano-4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-o-toluidina, punto de fusión 113-115°.

5. el alfa-ciano-4-cloro-N-(2,6-xilil)-o-toluidina, punto de fusión 131-132°.

el alfa-ciano-5-metoxi-N-(2,6-diclorofenil)-o-toluidina, punto de fusión 169-171°.

10. La reacción para llegar a la alfa-bromo-toluidina se efectúa con ácido bromhídrico:

c) Bromuro de 4-cloro-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencilo.

15. En una solución de 3,3 g de alcohol 4-cloro-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencílico en 50 cc de benceno se introduce ácido bromhídrico durante 15 minutos y luego se agita durante $\frac{1}{2}$ hora en corriente de nitrógeno. La solución bencénica se lava con solución 2-n de carbonato sódico y se concentra. Los cristales formados se utilizan sin más purificación. Rendimiento 92%.

De modo análogo se preparan:

20. el bromuro 4-cloro-2-(2',6'-dimetilanilin)-bencílico.

Punto de fusión 107-109°;

el bromuro de 5-metoxi-2-(2',6'-dicloroanilin)-bencílico punto de fusión 102-104°.

325271



EJEMPLO 3.

Acido \overline{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil $\overline{7}$ -acético

- Una solución de 1 g del éster metílico del ácido \overline{o} -(2,6-dicloro-anilin)-fenil $\overline{7}$ -acético en 20 cc de metanol y 5 cc de solución 2-n de bicarbonato potásico se calienta durante 15 horas a reflujo. Se evapora a sequedad en el vacío, se diluye con 70 cc de agua y la solución acuosa se extrae con 20 cc de éter. La solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico 2-n, el aceite separado se extrae con éter y la solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en frío bajo 11 Torr. El ácido \overline{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil $\overline{7}$ -acético cristaliza en éter-éter de petróleo. Punto de fusión 156-158°. El rendimiento llega al 75% del valor teórico.
5. Del mismo modo puede saponificarse el éster etílico del ácido \overline{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil $\overline{7}$ -acético, punto de fusión 50-52°.

El éster puede obtenerse del modo siguiente:

- a) Ester metílico del ácido \overline{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil $\overline{7}$ -acético.

- A una solución de 10 g de ácido \overline{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil $\overline{7}$ -acético (punto de fusión 156-158°) en 150 cc de éter anhidro se dejan caer lentamente, gota a gota, 100 cc de solución etérea al 2% de diazometano. Se deja en reposo durante la noche, a temperatura ambiente, y luego se evapora hasta sequedad a 40° bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 100 cc de éter. La solución etérea se extrae con 50 cc de



solución 1-n de bicarbonato potásico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a 40° bajo 11 Torr. El residuo cristaliza del éter-éter de petróleo.

5. El éter metílico del ácido o-(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético funde a 101-102°. El rendimiento alcanza el 72% del valor teórico.

b) Ester etílico del ácido o-(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético.

10. Se enfría a 5° una solución de 16 g de ácido o-(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético en 1600 cc de agua y 40 cc de lejía de sosa 2-n. Se le añaden agitando 10 cc de sulfato dietílico y se enfría la solución en baño de hielo. Se agita 2 horas a 5-10° y se añaden, nuevamente, 20 cc de lejía de sosa 2-n y 10 cc de sulfato dietílico. A continuación, la mezcla reaccionante se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Se filtran los cristales precipitados, se lavan bien con agua y se disuelven en 100 cc de éter.
15. La solución etérea se extrae con 30 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 40° bajo presión reducida. El éster etílico del ácido o-(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético cristaliza en éter-éter de petróleo, punto de fusión 50-52°. El rendimiento alcanza el 15% del valor teórico.

EJEMPLO 4.

Acido o-(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético

25. 1,2 g de éster bencílico del ácido o-(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético se disuelven en 50 cc de alcohol

325271



rectificado y, después de añadir 0,2 g de carbón paladiado al 5%, se hidrogena a temperatura ambiente a presión reducida. Al cabo de 1 1/4 horas ha terminado la hidrogenación. Se filtra el catalizador y lo filtrado se evapora hasta sequedad a temperatura ambiente, bajo 11 Torr. El residuo 5. recristaliza en éter-éter de petróleo Punto de fusión 156-158°. El rendimiento llega al 67% del valor teórico.

El éster bencílico se obtiene del modo siguiente:

a) Ester bencílico del ácido \sqrt{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético.

10. Una solución de 2,96 g de ácido \sqrt{o} -(2,6-dicloro-anilin)-fenil-acético, 1,2 g de alcohol bencílico absoluto y 3 g de dimetilformamida-dineopentilacetal en 40 cc de cloruro de metileno, se agitan durante 55 horas en atmósfera de nitrógeno. Después se destila el cloruro de metileno bajo 12 Torr. Se diluye con 50 cc de acetato de etilo, se extrae la solución con agua y se seca sobre sulfato de sosa. Se evapora la solución hasta sequedad, a 40° bajo 11 Torr. El residuo se cromatografía en 60 g de óxido neutro de aluminio. Las fracciones 2 y 3, eluidas con éter-éter de petróleo 7:3, contienen el éster bencílico del ácido \sqrt{o} -(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético, puro.
- 15.
- 20.

El rendimiento alcanza el 30% del valor teórico.

También puede obtenerse del modo siguiente:

25. A 40 cc de alcohol bencílico absoluto se agregan gota a gota, a -10°, con buena agitación y en presencia de nitrógeno, 6 cc de cloruro de tionilo. Pasados 5 minutos,

325271



- se añade gota a gota, a -10° , una solución de 2,96 g de ácido \overline{O} -(2,6-dicloroanilín)-fenil $\overline{7}$ -acético en 10 cc de alcohol bencílico absoluto. Acto seguido, la mezcla en reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente
5. y se vierte sobre hielo. El aceite separado se extrae con 100 cc de éter. Se lava el extracto etéreo con 10 cc de solución 2-n de bicarbonato potásico y agua, se seca sobre sulfato sódico y la solución etérea se evapora hasta sequedad a 40° bajo 11 Torr. El residuo se cromatografía en 90 g
10. de óxido neutro de aluminio. Las fracciones 1 y 2, eluidas con éter-éter de petróleo, contienen el éster bencílico puro del ácido \overline{O} -(2,6-dicloroanilín)-fenil $\overline{7}$ -acético. El rendimiento llega al 48% del valor teórico.

EJEMPLO 5.

15. Acido \overline{O} -(2,6-dicloroanilín)-fenil $\overline{7}$ -acético

- En un matraz de fondo redondo se agota a 50° durante 15 horas una solución de 0,5 g de éster metílico del ácido \overline{O} -(2,6-dicloroanilín)-fenil $\overline{7}$ -acético (punto de fusión $101-102^{\circ}$) en 40 cc de etanol al 75%, junto con 12 g de intercambiador iónico Dowex 1 (forma-OG, malla 20-50).
20. Después se filtra. El residuo se pone en suspensión en 20 cc de agua y se acidula a 5° con ácido clorhídrico 1-n. Se añaden 30 cc de éter, se agita y se separa la solución etérea. Se lava esta solución con 10 cc de agua, se seca
25. sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad bajo 11 Torr. en frío. El ácido \overline{O} -(2,6-dicloroanilín)-fenil $\overline{7}$ -acético cristaliza en éter-éter de petróleo, punto de fusión $156-158^{\circ}$. El rendimiento alcanza el 43% del valor teórico.

325271



EJEMPLO 6.

Sal potásica del ácido α -(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético.

5. A una solución de 8,9 g de ácido α -(2,6-dicloroanilin)-fenil-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 11 Torr.

10. Por adición de éter cristaliza la sal potásica del ácido α -(2,6-dicloroanilin)-fenil-acético, punto de fusión 300-330° con descomposición.

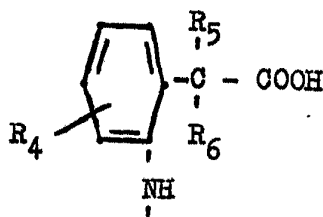
325271



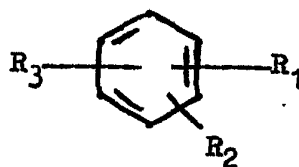
N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 4961/65 del 8 de abril de 1965:

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



(I)



en la que

10. R_1 significa un radical alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo trifluorometílico,
- R_2 y R_3 significan, cada uno, hidrógeno, un radical alquílico o alcoxi inferior, o un átomo de halógeno hasta

325271



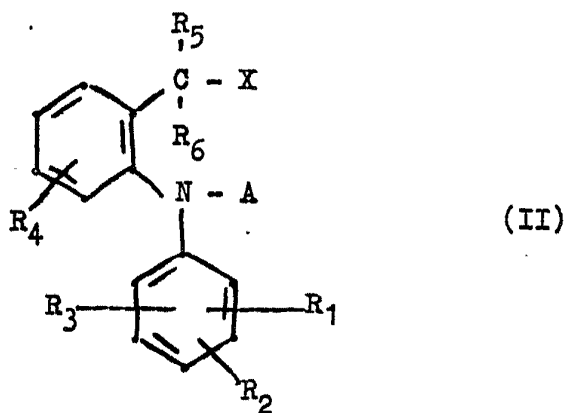
el número atómico 35,

R_4 significa hidrógeno, un radical alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo trifluorometílico,

5. R_5 y R_6 significan, cada uno, hidrógeno, un radical alquílico inferior o un radical bencílico,

y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

10.



en la que

$R_1 - R_6$ tienen la significación antes expuesta,
A significa hidrógeno o un radical acílico, en especial un radical alcenoilo inferior, y

15.

X significa un grupo alcóxicarbonilo o aralcoxi-

325271



carbonilo inferior, en especial el radical benciloxi-carbonilo, o el grupo nitrílico,

se hace reaccionar en caliente en un medio alcalino y, en caso deseado, se pone en libertad el ácido a partir de una sal así obtenida.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación q, que en una alternativa de realización se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general II, en la que X es un grupo alcoxi-carbonilo o aralcoxicarbonilo inferior, en especial el radical benciloxicarbonilo, se hace reaccionar en caliente con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo o un intercambiador de iones básicos, o en el caso de que X sea el radical benciloxicarbonilo, éste se desdobla mediante hidrogenólisis con hidrógeno activado catalíticamente, y en caso deseado se libera el ácido de la sal de metal alcalino o alcalinotérreo obtenida.

10.

15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general II, en la que X es el grupo nitrílico, se hace reaccionar en caliente en un disolvente conteniendo agua con un hidróxido de metal alcalino y, en caso deseado, se libera el ácido a partir de la sal alcalinometálica obtenida.

20.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque un ácido libre así obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

25.

= 30 =

325271




5. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos sustituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 30 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 6 de abril de 1966

p.a.

JAI ME IORNA
P. P. 
Firmado: JOSE RODRIGUEZ