

CAS 4-2737/39⁺

361.008



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE A - 61 -
SUBCLASE - K -

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

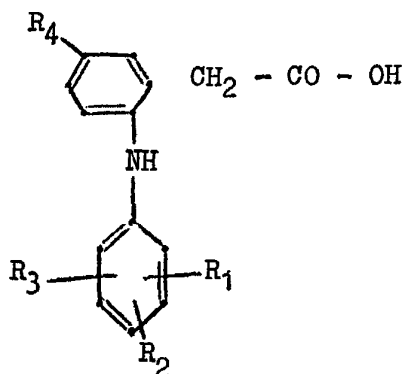
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS FENILACETICOS
SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., resi-
dente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedi-
miento para la preparación de ácidos fenilacéticos substitui-
dos de la fórmula general I,

5.



(I)

10.



en la que

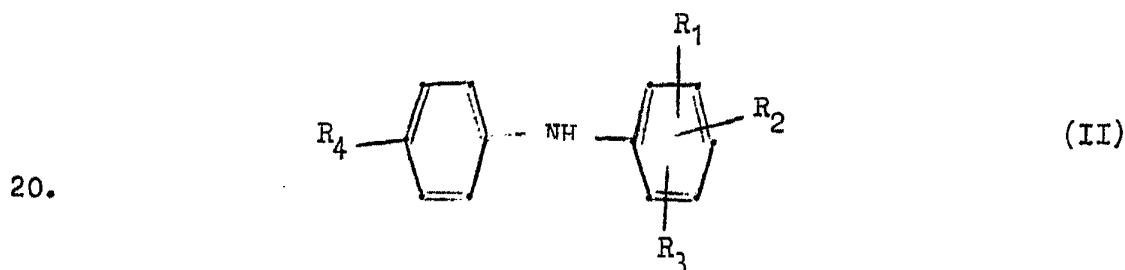
- R_1 significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 inclusive o el grupo trifluormetílico,
5. R_2 y R_3 significan hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 inclusive, y
- R_4 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 inclusive, en donde por lo menos una
10. porción orto de uno de los substituyentes R_1 , R_2 o R_3 está ocupada y la misma no significa hidrógeno,
- y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas. Los ácidos fenilacéticos substituidos de la fórmula general I y sus sales
15. poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad antiflogística (antiinflamatoria), analgésica y antipirética en índice terapéutico favorable. Pueden administrarse oral, rectal o en especial en forma de soluciones acuosas de
20. sus sales, asimismo parentéricamente, en especial intramuscularmente para tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras de tipo inflamatorio. Además, estas sustancias poseen la facultad de absorber los rayos ultravioleta a 290-300 milimicras y por ello son apropiados como absorbedores de ultravioleta para fines cosméticos, por ejemplo en cremas protectoras
25. contra el sol, ya que absorben los rayos dañinos, enrojece-



dores, mientras dejan paso por encima de 315 milimicras a los rayos atezadores descados.

- En los compuestos de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes, abajo citadas, R_1 a R_4 son independientemente entre sí, grupos alquílicos inferiores, por ejemplo grupos metílicos o etílicos. Una parte de los símbolos citados puede significar por ejemplo asimismo grupos n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario o terciobutilo. Los grupos alcoxi inferiores o átomos de halógeno R_1 a R_4 son por ejemplo grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi o isobutoxi, o bien átomos de cloro, fluor o bromo.

- Los ácidos fenilacéticos de la fórmula general I y sus sales se preparan según la invención en forma técnicamente ventajosa a partir de materias de partida fácilmente accesibles, al hacer reaccionar una difenilamina substituida en el anillo de la fórmula general II



en la que

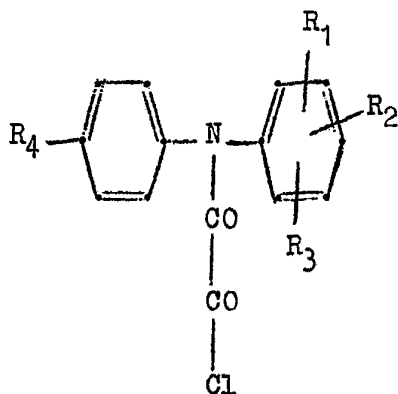
R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

25. con cloruro oxalítico para formar cloruros de ácido N-ariloxaní-



lico substituidos en el anillo de la fórmula general III,

5.



(III)

10.

en la que

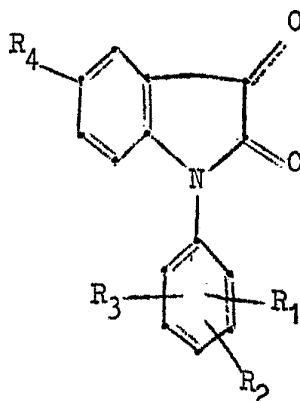
R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y éstos se transforman en presencia de agentes de condensación Friedel-Crafts, como cloruro de aluminio, a temperatura ambiente

15.

y bajo cierre de anillo en las indol-2,3-dionas (isatina) substituidas de la fórmula general IV

20.



(IV)

25.

en la que

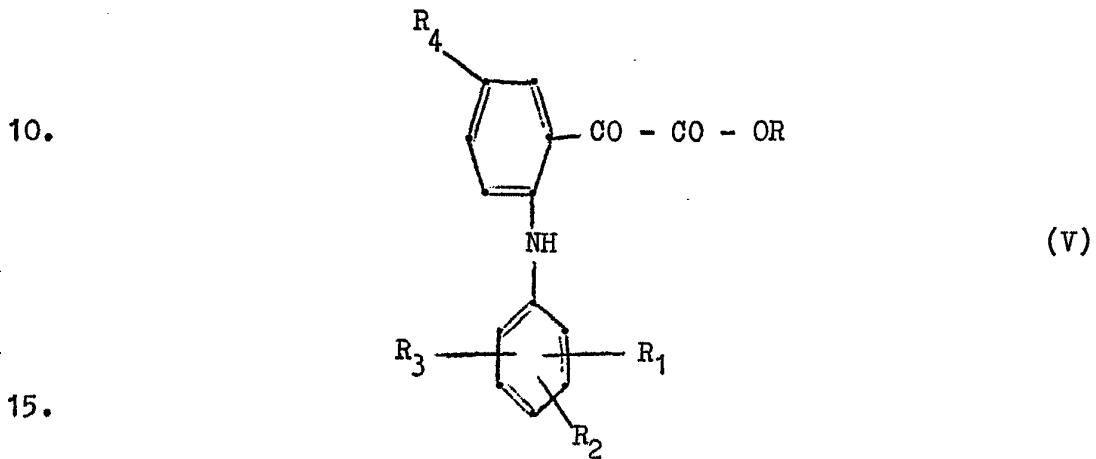
R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula



mula I,

eventualmente se recristalizan y se preparan directamente mediante reacción con hidracina o semicarbácidas y escisión alcalina según Wolff-Kishner los ácidos fenilacéticos substituidos

5. correspondientes de la fórmula general I, o se prepara primero mediante hidrólisis alcalina los ácidos glioxílicos substituidos o sus sales sódicas de la fórmula general V,



en la que

R significa hidrógeno, un catión monovalente o el equivalente normal de un catión polivalente, y

20. R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y mediante reacción subsiguiente con hidracina o semicarbácidas así como un hidróxido alcalino o alcoholato alcalino metálico se obtiene según Wolff-Kishner, los ácidos fenilacéticos

25. substituidos de la fórmula general I.



Es conocido que pueden hidrolizarse asimismo 1-aril-2-indolinonas substituidas para formar los ácidos o-anilino-fenilacéticos substituidos correspondientes. La preparación de las 1-aril-2-indolinonas substituidas se efectúa por ejemplo

5. análogamente a la de la 1-fenil-2-indolinona conocida a partir de difenilaminas substituidas mediante cloroacetilación para formar 2-cloro-N-fenil-acetanilida substituidas y a continuación reacción de cierre de anillo, que sin embargo solo se alcanza a temperaturas relativamente elevadas en una masa fundida de cloruro de aluminio a 160° C y solo mediante calentamiento durante varias horas.
- 10.

Ya que en estas condiciones reaccionales se puede dar lugar a migraciones alquílicas, se originan problemas de elaboración adicionales. Una segunda consecuencia indeseada de estas condiciones reaccionales es la excisión de grupos alcoxi.

15. Frente a ello solo se ha hallado que puede obtenerse en la realización del procedimiento según la invención, en forma técnicamente sencilla, en condiciones de reacción óptimas y con rendimiento utilizado bajo evitación de reacciones subsidiarias y posteriores indeseadas (por ejemplo alquilación posterior de grupos alcoxi escindidos) los ácidos fenilacéticos substituidos según la fórmula general I.

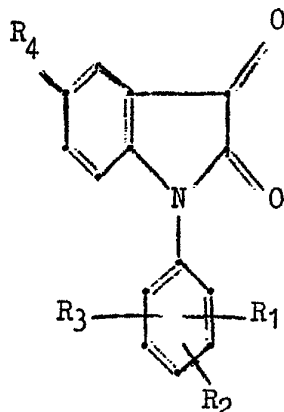
20.

- Otra desventaja del procedimiento consiste en que la reacción de cierre de anillo transcurre en forma extraordinariamente fácil y casi totalmente (95% del valor teórico), (véase
- 25.



ejemplo 1b) y a temperatura ambiente, en donde se transforma los cloruros N-feniloxaniloílicos substituidos en las indol-2,3-dionas substituidas correspondientes (isatinas) de la fórmula general IV

5.



(IV)

10.

en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

y éstas se recristalizan y se hacen reaccionar con hidracina o semicarbacida y con un hidróxido alcalino o alcoholato alcalino metálico a temperatura elevada, que corresponde a los métodos de reducción de Wolff-Kishner, y en caso deseado la sal alcalina primeramente obtenida de un ácido fenilacético substituido

20.

de la fórmula general I se transforma en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

25.

Primero se hace reaccionar la indol-2,3-diona substituida o con hidracina -que puede utilizarse asimismo en forma de hidrato- o con semicarbacida para formar 3-(hidrazona) o bien 3-(semicarbazona) correspondiente y este producto intermedio se

descompone con un hidróxido alcalino o alcoholato de metal alcalino, o se reúnen simultáneamente los tres componentes reaccionales.

- La temperatura para la acción de hidróxido alcalino o bien de alcoholato de metal alcalino se encuentra por ejemplo a 100-220°, de preferencia a unos 140-200°. La formación eventualmente procedente de la hidrazona puede realizarse a temperaturas esencialmente bajas, es decir a temperatura ambiente o asimismo a temperaturas elevadas, con lo que se introduce aquella en la utilización de hidrato de hidracina y en la reacción se destila agua liberada. Como medio reaccional se utiliza, por ejemplo un disolvente orgánico de alto punto de ebullición, por ejemplo etilenglicol o monoéter y diéter del mismo. Como dietilenglicol, éter monometílico de etilenglicol o trietilenglicol, además alcoholes de alto punto de ebullición, como alcohol bencílico, alcohol octílico, o nitrotrictanol, o eventualmente asimismo un alcohol inferior, en caso de que la reacción se realice en recipiente cerrado. Asimismo, se puede destilar el alcohol inferior inicial utilizado como medio reaccional, por ejemplo etanol o butanol, junto con hidracina en exceso y agua liberada en el curso de la reacción, hasta que la mezcla reaccional paulatinamente solidificada alcanza temperaturas entre 150 y 250°. Como hidróxidos alcalinos se utilizan en especial hidróxido potásico o sódico, mientras que los alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo alcoholatos sódicos pueden derivarse o de alcoholes inferiores o también de los compuestos hidroxí



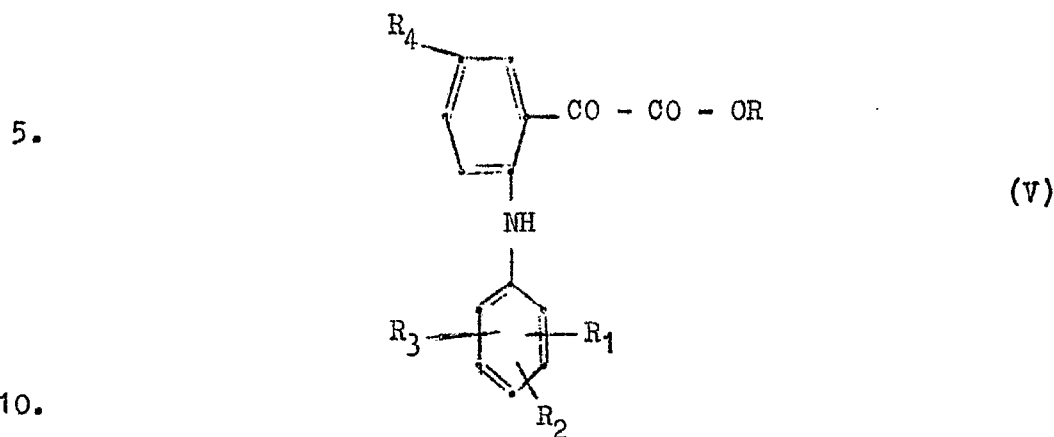
de alto punto de ebullición utilizados como medio reaccional.

- A partir de las sales alcalinas primeramente precipitadas de ácidos fenilacéticos substituidos de la fórmula general I se puede liberar en caso deseado los ácidos en forma usual mediante ácidos fuertes, por ejemplo ácido clorhídrico. Los ácidos obtenidos se transforman eventualmente de nuevo en sales, de preferencia en aquellas con bases inorgánicas y orgánicas tolerables farmacéuticamente. Como ejemplos de tales sales se citan las sales sódicas, potásicas, líticas, magnésicas, cálcicas y las sales amónicas, así como sales con etilamina, trietilamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminodietanol, 2-dimetilamino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilendiamina, bencilamina, éster 2-dietilaminoetilico del ácido p-aminobenzoico, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol. Las sales, que son en esencia difícilmente solubles en un medio determinado, por ejemplo en agua o alcoholes inferiores acuosos, como las sales alcalinas, se pueden preparar asimismo directamente a partir de estos últimos mediante reacción doble.
- 5.
- 10.
- 15.

- En la transformación de las indol-2,3-dionas substituidas en el anillo (isatinas) en los ácidos fenilacéticos correspondientes puede realizarse el procedimiento en forma opcional sobre una etapa intermedia adicional, a saber, la preparación del ácido (o-anilino-fenil)-gloxílico substituido en el anillo. La isatina substituida en el anillo de la fórmula general IV se somete primero solamente a la hidrólisis y el ácido (o-anilino-
- 20.
- 25.



fenil)-glioxílico substituido en el anillo, obtenido, o sus sales de la fórmula general V,



en la que

R significa hidrógeno, un catión monovalente o el equivalente normal de un catión polivalente, y

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

se reduce según el método de Wolff-Kishner mediante reacción con hidracina o semicarbácida y con un hidróxido alcalino o alcoholato de metal alcalino a temperatura elevada y en caso de secado se transforma la sal alcalina primeramente obtenida de un ácido fenilacético substituido de la fórmula general I en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

20.

En la realización de la reducción se hace reaccionar primero el ácido (o-anilino-fenil)-glioxílico substituido de la fórmula general V o una de sus sales con hidracina -que puede

25.



- utilizarse asimismo en forma de un hidrato- o con semicarbaci-
da para formar la hidrazona o bien semicarbazona correspondien-
te y este producto intermedio se descompone con hidróxido alcali-
no o alcoholato de metal alcalino, o se reúnen simultáneamen-
te los tres componentes reaccionales y se procede en la misma
5. forma que en la reducción de las indol-2,3-dionas substituidas.

- Los ejemplos siguientes aclaran la realización del pro-
cedimiento según la invención así como la preparación de los
productos intermedios hasta ahora no conocidos, sin embargo no
10. limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las tempe-
raturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

a) cloruro N-fenil-2',6'-xilil-oxaniloílico

- A una solución de 101 gramos de N-fenil-2,6-xilidina
15. en 650 cc de benceno exento de agua se adicionan a gotas a 5º
y lentamente 162 cc de cloruro oxalílico. Luego se agita la
suspensión durante dos horas a temperatura ambiente y durante
media hora a 50º, con lo que la suspensión entra en solución.
La solución reaccional se enfría y se evapora hasta sequedad
20. bajo 11 Torr a una temperatura de baño de 40º. El residuo se
disuelve en 400 cc de benceno exento de agua y la solución se
concentra hasta sequedad nuevamente bajo 11 Torr. El residuo
cristaliza en benceno-éter de petróleo. El cloruro N-fenil-
-2',6'-xililoxaniloílico funde a 78-80º. El rendimiento ascien-



de al 87% del valor teórico.

Análogamente se preparan:

5. Se obtiene 110 gramos de cloruro N-fenil-6'-cloro-3'-
-trifluormetiloxaniloílico (aceite) partiendo de 81 gramos de
N-fenil-6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidina, punto de
ebullición 85-88°/0,001 Torr.

Se obtiene 65 gramos de cloruro N-fenil-6'-cloro-2'-me-
til-oxaniloílico (aceite) partiendo de 57 gramos de N-fenil-6-
-cloro-o-toluidina, punto de ebullición 88°/0,05 Torr.

10. Se obtiene 62 gramos de cloruro N-fenil-2',6'-dicloro-
-oxaniloílico, punto de fusión 107-109° (en éter-éter de petró-
leo), partiendo de 50 gramos de 2,6-dicloro-difenilamina, pun-
to de ebullición 111°/0,003 Torr.

15. Se obtiene 42 gramos de cloruro N-fenil-2',6'-dicloro-
-3'-metil-oxaniloílico, punto de fusión 102-103° (en éter-éter
de petróleo), partiendo de 34 gramos de N-fenil-2,6-dicloro-m-
-toluidina, punto de fusión 76-79°.

20. Se obtiene 82 gramos de cloruro N-fenil-6'-metoxi-3'-
-metil-oxaniloílico (aceite), partiendo de 76 gramos de N-fenil-
-6-metoxi-m-toluidina, punto de ebullición 122°/0,001 Torr.

Se obtiene 34 gramos de cloruro N-(p-tolil)-2',6'-dime-
til-oxaniloílico (aceite) partiendo de 22 gramos de N-(p-tolil)-
-2,6-xilidina, punto de ebullición 115-120°/0,001 Torr.



Las materias de partida para el Ejemplo 1 a) se preparan como sigue:

a₁) ácido N-(2,6-xilil)-antranílico

- Una mezcla de 525 gramos de ácido o-clorobenzoico y
5. 195 gramos de hidróxido potásico al 35% en 1500 cc de n-pentanol se calienta bajo agitación a 160°. En el término de 30 minutos se destila unos 400 cc de n-pentanol. Luego se adiciona 1000 gramos de 2,6-xilidina y 12,5 gramos de polvo de cobre y la mezcla se hierve a reflujo durante 15 horas. Luego se enfría, la mezcla se vierte en una solución de 180 gramos de carbonato sódico en 600 cc de agua y la solución se destila con vapor de agua. Después que se ha destilado la 2,6-xilidina en exceso, se filtra el residuo acuoso por el hiflo y lo filtrado se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se filtran y cristalizan en etanol-agua. Se obtiene 460 gramos de ácido N-(2,6-xilil)-antranílico de punto de fusión 205-208°. El rendimiento asciende al 57%.
- 10.
- 15.

Análogamente se preparan:

- Se obtiene 180 gramos de ácido N-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-antranílico, punto de fusión 183-185° (en etanol), partiendo de 450 gramos de ácido o-clorobenzoico.
- 20.

Se obtiene 376 gramos de ácido N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico, punto de fusión 216-217° (en etanol) partiendo de 580 gramos de ácido o-clorobenzoico.



Se obtiene 310 gramos de ácido N-(2,6-dicloro-fenil)-antranílico, punto de fusión 212-213° (en etanol), partiendo de 960 gramos de ácido o-clorobenzoico.

5. Se obtiene 93 gramos de ácido N-(2,6-dicloro-m-tolil)-antranílico, punto de fusión 247-249° (en etanol), partiendo de 168 gramos de ácido o-clorobenzoico.

Se obtiene 140 gramos de ácido N-(6-metoxi-m-tolil)-antranílico, punto de fusión 141-142° (en éter-éter de petróleo), partiendo de 168 gramos de ácido o-clorobenzoico.

10. Se obtiene 65 gramos de ácido N-(2,6-xilil)-5-metil-antranílico, punto de fusión 220-225° (en etanol), partiendo de 110 gramos de ácido o-clorobenzoico.

a₂) N-fenil-2,6-xilidina

15. 370 gramos de ácido N-(2,6-xilil)-antranílico se calientan durante 2½ horas a 280°. La masa fundida enfriada se disuelve en 1500 cc de éter. La solución de éter se lava dos veces con 300 cc de solución de carbonato sódico 2-n y 300 cc de agua. Luego se separa la solución de éter, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr a
20. 40°. El residuo se destila con lo que se obtiene la N-fenil-2,6-xilidina como aceite amarillo, punto de ebullición 125°/0,01 Torr. El destilado cristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 230 gramos de N-fenil-2,6-xilidina, punto de fusión 52-54°.



Análogamente se preparan :

5. Se obtiene 57 gramos de 6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-N-fenil-m-toluidina, punto de ebullición $85-88^{\circ}/0,001$ Torr, partiendo de 100 gramos de ácido N-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-antranílico, punto de fusión $183-185^{\circ}$.

Se obtiene 125 gramos de N-fenil-6-cloro-o-toluidina, punto de ebullición $88^{\circ}/0,05$ Torr, partiendo de 180 gramos de ácido N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico, punto de fusión $216-217^{\circ}$.

10. Se obtiene 97 gramos de 2,6-dicloro-difenilamina, punto de ebullición $111^{\circ}/0,003$ Torr, partiendo de 141 gramos de ácido N-(2,6-dicloro-fenil)-antranílico, punto de fusión $212-213^{\circ}$.

15.. Se obtiene 55 gramos de N-fenil-2,6-dicloro-m-toluidina, punto de fusión $76-79^{\circ}$ (en éter de petróleo), partiendo de 70 gramos de ácido N-(2,6-dicloro-m-tolil)-antranílico, punto de fusión $247-249^{\circ}$.

20. Se obtiene 120 gramos de N-fenil-6-metoxi-m-tolinidina, punto de ebullicion $122^{\circ}/0,001$ Torr, partiendo de 145 gramos de ácido N-(6-metoxi-m-tolil)-antranílico, punto de fusión $141-142^{\circ}$.

Se obtiene 67 gramos de N-(p-tolil)-2,6-xilidina, punto de ebullición $115-120^{\circ}/0,001$ Torr, partiendo de 82 gramos de ácido N-(2,6-xilil)-5-metil-antranílico, punto de fusión $195-200^{\circ}$.



b) 1-(2,6-xilil)-indol-2,3-diona

- A una solución de 124 gramos de cloruro N-fenil-2',6'-dimetil-oxaniloílico en 900 cc de tetracloroetano se adiciona en forma de porciones 58,6 gramos de cloruro de aluminio pulverizado. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego se vierte sobre una mezcla de 1000 gramos de hielo y 200 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se adiciona 500 cc de cloroformo y se sacude a fondo. La solución de tetracloroetano y cloroformo se separa, se lava con 300 cc de solución de carbonato sódico 2-n y a continuación con 300 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 0,1 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. La 1-(2,6-xilil)-indol-2,3-diona funde a 157-159°. El rendimiento asciende al 95% del valor teórico.
- 5.
- 10.
15. Análogamente se preparan :
- Se obtiene 76,5 gramos de 1-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-indol-2,3-diona, punto de fusión 134-136° (en éter), partiendo de 110,0 gramos de cloruro N-fenil-6'-cloro-3'-trifluormetil-oxaniloílico (aceite).
20. Se obtiene 48,7 gramos de 1-(6-cloro-o-tolil)-indol-2,3-diona, punto de fusión 163-165° (en éter), partiendo de 65,0 gramos de cloruro N-fenil-6'-cloro-2'-metil-oxaniloílico (aceite).
- Se obtiene 42,3 gramos de 1-(2,6-diclorofenil)-indol-



-2,3-diona, punto de fusión 175-176° (en etanol), partiendo de 85,0 gramos de cloruro N-fenil-2',6'-dicloro-oxaniloílico punto de fusión 107-109°.

5. Se obtiene 38,8 gramos de 1-(2,6-dicloro-m-tolil)-indol-2,3-diona, punto de fusión 162-165° (en etanol), partiendo de 57,0 gramos de cloruro N-fenil-2',6'-dicloro-3'-metil-oxaniloílico, punto de fusión 102-103°.

10. Se obtiene 16,2 gramos de 1-(6-metoxi-m-tolil)-indol-2,3-diona, punto de fusión 168-169° (en acetato etílico), partiendo de 31,0 gramos de cloruro N-fenil-6'-metoxi-3'-metil-oxaniloílico (aceite).

15. Se obtiene 18,0 gramos de 1-(2,6-xilil)-5-metil-indol-2,3-diona, punto de fusión 158° (en éter), partiendo de 34,0 gramos de cloruro N-(p-tolil)-2',6'-dimetil-oxaniloílico (aceite).

c) ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético

20. A una solución de 3 gramos de 1-(2,6-xilil)-indol-2,3-diona en 20 cc de éter monometílico de dietilenglicol se adiciona 1,56 gramos de hidrato de hidracina. Luego se calienta la solución. Después de 15 minutos se adiciona 1,34 gramos de hidróxido potásico pulverizado. La solución se calienta en baño de aceite lentamente a 150° y luego se calienta durante 1 hora a esta temperatura. Después la solución se enfría y



- se vierte sobre hielo. La mezcla originada se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. La solución de éter se separa y se extrae dos veces con solución de carbonato sódico 2-n. Las soluciones de carbonato sódico se reúnen y se acidulan con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 Torr. El residuo cristaliza dos veces en éter-éter de petróleo. El ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético funde a 120-127° bajo descomposición.
- 5.
- 10.

Análogamente se preparan :

- Se obtiene 6,5 gramos de ácido [6-(2,6-xilidino)-m-tolil]-acético, punto de fusión 88-89° (en acetato etílico-éter de petróleo), partiendo de 9,2 gramos de 1-(2,6-xilil)-5-metil-
15. -indol-2,3-diona, punto de fusión 158°.

Se obtiene 12,0 gramos de ácido [o-(2,6-dicloro-anilino)-fenil]-acético, punto de fusión 156-158° (en éter-éter de petróleo), partiendo de 20,5 gramos de 1-(2,6-diclorofenil)-
-indol-2,3-diona, punto de fusión 175-176°.

20. Se obtiene 2,5 gramos de ácido [o-(6-metoxi-m-toluidino)-fenil]-acético, punto de fusión 98-99° (en éter-éter de petróleo), partiendo de 5,4 gramos de 1-(6-metoxi-m-tolil)-indol-
-2,3-diona, punto de fusión 168-169°.



EJEMPLO 2

a) ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-glioxílico

5. Una solución de 7,3 gramos de 1-(2,6-xilil)-indol-2,3-diona, 15 cc de lejía de sosa 2-n y 100 cc de etanol se hierve a reflujo durante 15 horas. Luego la solución se enfría y se concentra hasta sequedad a 40° bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 200 cc de agua. La solución acuosa se extrae con éter, se separa y se acidula mediante adición de ácido clorhídrico 2-n. Los cristales amarillos precipitados se disuelven
10. en éter. La solución de éter se separa, se extrae con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo, El ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-glioxílico funde a 135-137°.

b) ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético

15. A una solución de 1,5 gramos de ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-glioxílico en 10 cc de etanol absoluto se adiciona 2,25 gramos de hidrato de hidracina. Después que la solución se ha enfriado de nuevo a temperatura ambiente, se adiciona una solución de 2,25 gramos de sodio en 55 cc de etanol absoluto. La
20. mezcla se calienta lentamente a 200°, con lo que se evapora el etanol, el agua y la hidracina y permanece un residuo cristalino que todavía se deja durante 15 minutos a 200°. Luego se enfría y el residuo se disuelve en 20 cc de agua, la solución se filtra por el hiflo y se regula ácida con ácido clorhídrico 2-n.



El aceite precipitado se disuelve en éter. La solución de éter se lava con solución de bicarbonato potásico 2-n y agua, la solución acuoso-alcalina se separa y se regula ácida con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 40° bajo 11 Torr. El residuo cristaliza dos veces en éter-éter de petróleo. El ácido[o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético funde a 120-127° bajo descomposición.

5.

Análogamente se preparan :

10.

Se obtiene 42 gramos de ácido [o-(2,6-dicloro-m-toluidino)-fenil]-acético, punto de fusión 147-149° (en éter-éter de petróleo), partiendo de 7 gramos de ácido [o-(2,6-dicloro-m-toluidina)-fenil]-glixílico, punto de fusión 153-158°.

EJEMPLO 3

15.

a) Sal sódica del ácido [o-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-fenil]-glixílico

20.

Una solución de 32,5 gramos de 1-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-tolil)-indol-2,3-diona en 100 cc de etanol y 100 cc de lejía de sosa 1-n se hierve a reflujo durante 1 hora. Luego se enfría la solución y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr a 50°. Al residuo se adiciona dos veces 50 cc de benceno absoluto cada vez y la mezcla se concentra a sequedad cada vez bajo 11 Torr y a 40°, con lo cual se obtiene la sal



sódica pura del ácido [o-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-fenil]-glioxílico.

La sal sódica del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-glioxílico se obtiene en forma totalmente análoga.

5. b) ácido [o-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-fenil]-acético

10. A una solución de 36,6 gramos de sal sódica del ácido [o-(6-cloro-alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-fenil]-glioxílico en 200 cc de etanol absoluto se adicionan 37 gramos de hidrato de hidracina. Se calienta la solución durante 15 minutos a 40° y luego se adiciona una solución de 36,5 gramos de sodio en 1500 cc de etanol absoluto. La solución se calienta en baño maría hirviente y con ello se destila aproximadamente 1000 cc de etanol. Luego el residuo se calienta en baño de aceite
15. a una temperatura de baño de 170°, con lo que se evapora el etanol restante así como el agua e hidracina. El residuo cristalizado se disuelve en 2000 cc de agua. La solución de agua se extrae con éter, se separa y se filtra por una capa de fielo. Luego la solución acuosa se acidula mediante adición de
20. ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La fase de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El ácido [o-(6-cloro,alfa,alfa,alfa-trifluor-m-toluidino)-fenil]-acético funde a 94-96°.



Análogamente se preparan :

5. Se obtiene 8,5 gramos de ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético, punto de fusión 140-147° (en éter), partiendo de 14,2 gramos de sal sódica del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-glioxílico.

Se obtiene 11,0 gramos de ácido [o-(2,6-dicloro-fenil)-5-clorofenil]-acético, punto de fusión 181-183° (en metanol), partiendo de 18,5 gramos de sal sódica del ácido [o-(2,6-dicloro-fenil)-5-cloro-fenil]-glioxílico.

10. EJEMPLO 4

Sal sódica del ácido [o-(2,6-xilidino)-m-tolil]-acético

15. 26,9 gramos del ácido [o-(2,6-xilidino)-m-tolil]-acético (véase ejemplo 2) se disuelven en 100 cc de lejía de sosa 1-n. La solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr a una temperatura de baño de 50°. El residuo se trata con 40 cc de benceno absoluto, se concentra una vez más hasta sequedad y el residuo cristaliza en dioxano. La sal sódica del ácido [o-(2,6-xilidino)-m-tolil]-acético funde a 341-343°.

Análogamente se preparan :

20. Se obtiene sal potásica del ácido [o-(6-cloro-toluidino)-fenil]-acético, punto de fusión 287-295°, bajo descomposición (en etanol-éter).



Se obtiene sal sódica del ácido [o-(2,6-dicloro-anilino)-fenil]-acético, punto de fusión 281-283^o (en etanol-agua).

Se obtiene sal sódica del ácido [o-(2,6-dicloro-m-toluidino)-fenil]-acético, punto de fusión 287-289^o (en agua).

5. Se obtiene sal sódica del ácido [o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético, punto de fusión 298-305^o (en acetato etílico).

Se obtiene sal sódica del ácido [o-(2,6-dicloro-fenil)-5-cloro-fenil]-acético, punto de fusión 295^o con descomposición (en agua).

10. EJEMPLO 5

2,6-dicloro-4'-cloro-difenilamina.

La 2,6-dicloro-4'-cloro-difenilamina, que se utiliza como materia de partida para el ácido [o-(2,6-dicloro-fenil)-5-cloro-fenil]-acético preparado análogamente bajo el Ejemplo 3, se prepara como sigue:

15. 220 gramos de 2,6-dicloro-acetanilida se disuelven en 1000 cc de 4-bromo-clorobenceno. Se adiciona 100 gramos de carbonato potásico calcinado y 10 gramos de polvo de cobre. Luego la mezcla se calienta durante 4 días a reflujo, con lo cual el agua originada se separa mediante un separador de agua.
20. Luego se enfría y se somete la mezcla a una destilación por vapor de agua. El residuo se extrae con 2500 cc de éter. La solución de éter se filtra por el hiflo y se concentra hasta



- sequedad bajo 11 Torr. Luego el residuo en 1400 cc de solución etanólica al 10% de hidróxido potásico y la solución se calienta a reflujo durante 16 horas. A continuación la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 150 cc de agua y se extrae con 1500 cc de acetato etílico. La solución de acetato etílico se separa, se seca con sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se destila al alto vacío. La 2,6-dicloro-4'-cloro-difenilamina hierve a 121°/0,01 Torr. El rendimiento asciende al 45% (calculado sobre la 2,6-dicloro-acetanilida).
- 5.
- 10.

Análogamente se prepara :

Se obtiene 13 gramos de N-(p-anisil)-2,6-dicloro-p-anisidina, punto de fusión 127-129° (en etanol) partiendo de 27 gramos de N-acetil-2,6-dicloro-p-anisidina.

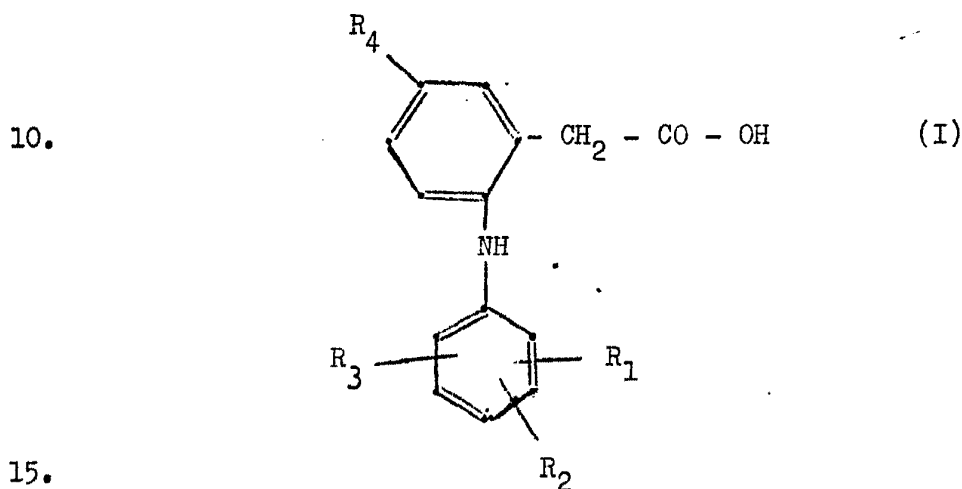
= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 17892/67 del 20.12.67 y 17893/67 del 20.12.67, existiendo en ellas unidad de invención.

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



en la que

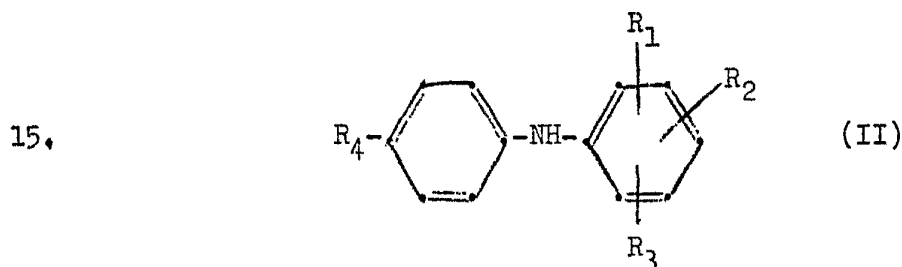
R_1 significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35



inclusive o el grupo trifluormetílico,

R_2 y R_3 significan hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 inclusive, y

5. R_4 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 inclusive, en donde por lo menos una posición orto de uno de los sustituyentes R_1 , R_2 o R_3 está ocupada y la misma no significa hidrógeno,
10. y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado porque se hace reaccionar una difenilamina substituida en el anillo de la fórmula general II,



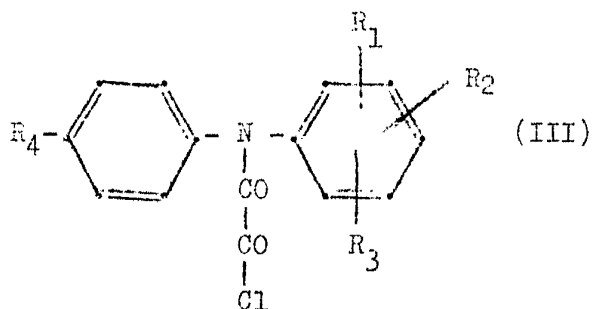
en la que

20. R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con cloruro oxalílico en un disolvente apropiado para formar cloruros de ácido N-aril-oxanílico substituidos en el anillo de la fórmula general III



5.

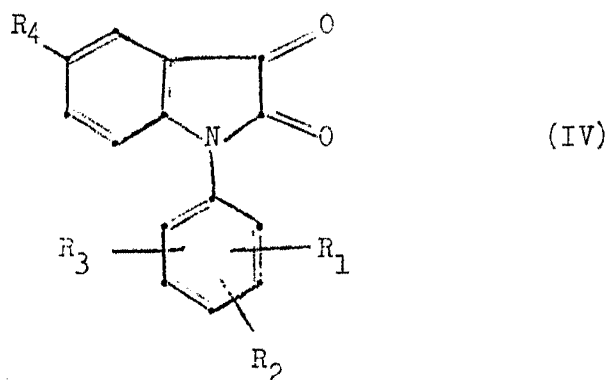


en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,

10. éste se transforma en presencia de agentes de condensación
Friedel-Crafts a temperatura ambiente bajo cierre de anillo
en las indol-2,3-dionas substituidas de la fórmula general
IV

15.



20.

en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo

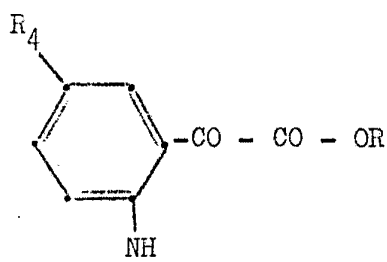


la fórmula I,

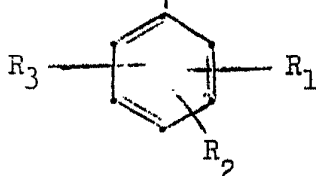
eventualmente se recristaliza, se hace reaccionar con hidracina o semicarbácida y con un hidróxido alcalino o alcoholato de metal alcalino a temperatura elevada, que
5. corresponde al método de reducción de Wolff-Kishner, y en caso deseado la sal alcalina primeramente obtenida de un ácido fenilacético sustituido de la fórmula general I se transforma en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la indol-2,3-diona obtenida según la reivindicación 1 se reduce a temperatura elevada mediante hidrólisis en el ácido (o-anilino-fenil)-glioxílico correspondiente o sus sales de la fórmula general V,

15.



20.





en la que

R significa hidrógeno, un catión monovalente o el equivalente normal de un catión polivalente, y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

5.

según el método de Wolff-Kishner mediante reducción con hidracina o semicarbacida y con un hidróxido alcalino o alcoholato de metal alcalino, y en caso deseado la sal alcalina primeramente obtenida de un ácido fenilacético substituido de la fórmula general I se transforma en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

10.

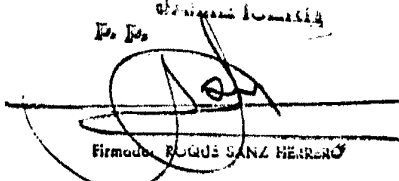
3. Procedimiento para la preparación de ácidos fenilacéticos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 19 Diciembre de 1968

p.a.

El Sr. *delegado*

Firmado: **ROQUE SANZ HERRERO**