

Case 4-2369⁺ Add.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION - C
CLASE <u>C-07</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>H</u>



CERTIFICADO **372437**
DE

ADICION

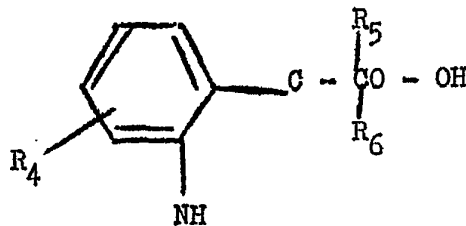
por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 338.638
por PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DE
ACIDO FENILACETICO SUSTITUIDOS" a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la patente principal n° 338.638 es un
procedimiento para la preparación de éster de ácido fenila-
cético sustituido en donde un ácido de la fórmula general

5.



10.

en la que

15.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen la significación indica-



372437

da bajo la fórmula I,

se transforma según métodos de por sí conocidos pero sin embargo evitando temperaturas elevadas, en un éster alquílico o éster aralquílico inferior.

5. La presente invención se refiere en perfeccionamiento del procedimiento según la patente primitiva a un procedimiento para la preparación del nuevo éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético.

10. Se ha encontrado que este nuevo éster muestra propiedades valiosas farmacológicamente, por ejemplo actividad antiflogística (antiinflamatoria) analgésica y antipirética en índice terapéutico favorable.

15. Para la preparación según invención del éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético se hace reaccionar el ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético o una sal del mismo con metanol o un derivado apto para reacción del mismo.

20. Para la esterificación se hace reaccionar el ácido carboxílico de la fórmula II por ejemplo en diazometano en disolventes orgánicos inertes como por ejemplo éter.

25. Además, el ácido de la fórmula II puede transformarse también en sales, por ejemplo sales de metales alcalinos y éstas hacerse reaccionar con ésteres de metanol aptos para reacción, por ejemplo con sulfato dimetílico, yoduro metílico o éster metílico de ácido p-toluensulfónico en un medio reaccional apropiado, como agua o un disolvente orgánico inerte mezclado eventualmente con agua según la solubilidad de los componentes reaccionales.

30. Un ejemplo para una esterificación realizable bajo condiciones suaves es la reacción de un ácido de la fórmula

372437



5. general II con la mezcla reaccional del metanol descado como componente de éster y cloruro de tionilo, para lo cual es ventajoso el mantenimiento de temperaturas de a lo sumo -5° para la preparación no solo de la mezcla reaccional sino para su reacción con ácidos (véase M. Brenner y W. Huber, *Helv. Chim. Acta* 36, 1109-1115 (1953)).

El ácido de la fórmula II necesario como materia de partida se obtiene según el procedimiento descrito en la patente española nº 338.638.

10. Los ejemplos siguientes aclaran la realización del procedimiento según la invención. Sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

15. A) éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético

- Una solución de 5,48 gramos de ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético en 20 cc de lejía de sosa 1-n se evapora hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50° . El residuo se trata con 50 cc de benceno exento de agua. Luego se concentra de nuevo hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se disuelve en 60 cc de dimetilformamida exenta de agua. La solución se trata a $0-10^{\circ}$ bajo agitación con 3,26 gramos de sulfato dimetílico. Luego, la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación todavía durante 1 hora a 50° . Seguidamente se concentra la solución bajo 0 1 Torr y a 50° hasta sequedad. El residuo, un aceite amarillo se disuelve en 100 cc de éter. La solución de éter se lava con 20 cc de agua y 20 cc de solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre
- 20.
- 25.
- 30.

372437



sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en ciclohexano. El éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético funde a 99-100°.

5. B) El ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético utilizado como material de partida se obtiene como sigue:

a. 6'-cloro-aceto-o-toluidina

A una solución de 142,5 gramos de 6-cloro-o-toluidina en 60 cc de ácido acético glacial se adiciona a gotas cautelosamente 80 gramos de cloruro acetílico. Luego la solución se calienta al baño maría hasta que finaliza la generación de ácido clorhídrico. La mezcla se vierte sobre hielo. los cristales se filtran y recristalizan en ácido acético glacial al 50%. La 6'-cloro-aceto-o-toluidina obtenida funde a 162-164°.

15.

b. N-fenil-6-cloro-o-toluidina

Una mezcla de 90 gramos de 6'-cloro-aceto-o-toluidina, 320 gramos de bromobenceno, 3,65 gramos de polvo de cobre, y 36,5 gramos de carbonato potásico se hierve a reflujo durante 4 días, con lo cual se separa el agua originada mediante un condensador de agua. Luego se enfría y la mezcla se somete a una destilación de vapor de agua. El residuo se extrae dos veces con 800 cc de cloruro metilénico cada vez. La capa de cloruro metilénico se separa se filtra por el hiflo y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo la 6-cloro-N-fenil-aceto-o-toluidina bruta, se disuelve en 400 cc de solución de hidróxido potásico etanólico al 20% y la solución se hierve a reflujo durante 15 horas. Luego la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 50

20.

25.

30.



372437

- cc de agua y la mezcla se extrae con 700 cc de cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se separa y se lava con 100 cc de agua. Luego, la solución de cloruro metilénico se seca con sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se destila al alto vacío. La N-fenil-6-cloro-o-toluidina hierve a 96°/0 005 Torr y se condensa como aceite amarillo que al reposar solidifica en forma cristalina punto de fusión 45°.
- 5.
10. c. N-fenil-2,6'-dicloro-aceto-o-toluidina
100 gramos de N-fenil-6-cloro-o-toluidina se hierven a reflujo durante 16 horas con 500 cc de cloruro cloroacético recién destilado. La solución oscura se concentra luego bajo 11 Torr a una temperatura de baño de 50°. El residuo se disuelve en 1500 cc de éter. Esta solución se extrae con 100 cc de solución de bicarbonato potásico 2-n y 100 cc de agua. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. La N-fenil-2,6'-dicloro-aceto-o-toluidina que permanece cristaliza en éter, punto de fusión 110-112°.
- 15.
20. d. 1-(6-cloro-o-tolil)-2-indolina
40 gramos de N-fenil-2,6'-dicloro-aceto-o-toluidina y 40 gramos de cloruro de aluminio se mezclan a fondo y se calienta durante 2 horas a 160°. La masa fundida se enfría y se vierte sobre aproximadamente 500 gramos de hielo cuando todavía está caliente. El aceite precipitado se disuelve en 500 cc de éter, la solución de éter se lava con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter. La 1-(6-cloro-o-tolil)-2-indolina obtenida funde a
- 25.
- 30.

372437



96-98º.

o. ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético

- Se hierve a reflujo durante 15 horas una solución de 33 gramos de 1-(6-cloro-o-tolil)-2-indolina en 130 cc de lejía de sosa 2-n y 500 cc de etanol. La solución clara se enfría y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a una temperatura de baño de 50º. El residuo se disuelve en 2000 cc de agua. La solución acuosa se hierve con carbón activo y se filtra. Lo filtrado se extrae con 400 cc de éter, el éter se separa y la solución acuosa se enfría mediante adición de hielo a 5º. Luego se adiciona bajo agitación ácido clorhídrico 2-n hasta que el valor de pH de la solución asciende a aproximadamente 6. El aceite precipitado se fija en 300 cc de éter la solución de éter se separa y la solución acuosa se extrae una vez más con 200 cc de éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentran a 11 Torr sin calentamiento. De la solución éterica concentrada a unos 70 cc se separa por cristalización tras adición de éter de petróleo el ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético. Tras recristalización en éter-éter de petróleo funde a 140-147º.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

C) Las materias de partida pueden obtenerse asimismo como sigue:

25. a'. Acido N-acetil-N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico
- Una mezcla de 25,4 gramos de N-acetil-6-cloro-o-toluidina y 375 cc de xileno se calienta a reflujo bajo paso de nitrógeno seco, con lo cual se forma una solución parda. Luego se adiciona en forma de porciones 17 8 gramos de carbonato potásico. La mezcla se calienta durante
- 30.

372437



- 1 hora a reflujo. con lo cual es agua originada se separa con un condensador de agua. Seguidamente se adiciona 25,2 gramos de ácido o-bromobencénico y 1 gramo de polvo de cobre. La mezcla se calienta a reflujo durante 31 horas
5. a una temperatura de baño de 180° bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se enfría y la mezcla se extrae 4 veces con 400 cc de agua cada vez. Las fases alcalino-acuosas se lavan con benceno, se reúnen y filtran. Lo filtrado se acidula con ácido clorhídrico 2-n. Los cristales precipitados se disuelven en cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta 11 Torr a 40°. El residuo se deslía con 100 cc de éter. Los cristales incoloros insolubles en éter se filtran y se lavan a fondo con éter. El ácido
10. N-acetil-N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico funde a 235-239°. El rendimiento asciende a 24% del valor teórico.

b¹. Ester metílico del ácido N-acetil-N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico

- A una solución de 5,7 gramos de ácido N-acetil-N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico y 300 cc de acetona se adiciona en forma de porciones a 0-5°, 180 cc de solución de diazometano etérica 0,2-molar. A continuación se concentra hasta sequedad la solución amarilla bajo 11 Torr y a 30°. El residuo cristaliza en cloroformo-éter. El éster
20. metílico del ácido N-acetil-N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico funde a 140°. El rendimiento asciende al 82% del valor teórico.

c¹. Alcohol o-(6-cloro-aceto-o-toluidino)-bencílico

- A una solución de 19,6 gramos de éster metílico del ácido N-acetil-N-(6-cloro-o-tolil)-antranílico y 420 cc
- 30.

372437



- de benceno absoluto se adiciona en forma de porciones a 6-8^o y bajo paso de nitrógeno 78 cc de una solución de hidruro de litio y aluminio otórica 0.43 molar. La solución violeta se seca durante 20 horas a 0-5^o. Luego se adiciona en forma de porciones 20 cc de agua y se filtra. El residuo del filtro se lava varias veces con éter. Las soluciones de benceno-éter reunidas se concentran bajo 11 Torr y a 40^o. El residuo se cromatografía en 600 gramos de gel silíceo. Las fracciones 15-20, eluidas con éter, así como las fracciones 21-25 eluidas con éter-metanol (99:1) contienen el alcohol o-(6-cloro-aceto-o-toluidino)-bencílico puro punto de fusión 154-156^o (en cloroformo-éter). El rendimiento asciende al 27% del valor teórico.
- 5.
- 10.
15. d^t. Alfa-cloro-N-(6-cloro-o-tolil)-aceto-o-toluidina
Una solución de 4.6 gramos de alcohol o-(6-cloro-aceto-o-toluidino)-bencílico en 120 cc de benceno absoluto se calienta a 50^o bajo pasos de nitrógeno seco. Luego se adiciona 2 gotas de piridina absoluta y a continuación se adiciona a gotas una solución de 1.39 gramos de cloruro de tionilo recién destilado en 10 cc de benceno absoluto. Seguidamente la solución se agita a reflujo durante 30 minutos. Luego se enfría y la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40^o. El residuo amorfo se disuelve en 50 cc de benceno. La solución bencénica se lava con agua y solución de bicarbonato sódico 1-n. se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40^o.
- 20.
- 25.
30. La alfa-cloro-N-(6-cloro-o-tolil)-aceto-o-toluidina cristaliza en benceno-éter punto de fusión 126-130^o.

372437



El rendimiento asciende a 95% del valor teórico.

e'. Alfa-ciano-N-(6-cloro-o-tolil)-aceto-o-toluidina

- A una suspensión de 0,55 gramos de cianuro sódico en 5 cc de sulfóxido dimetílico se adiciona bajo agitación una solución de 3 gramos de alfa-cloro-N-(6-cloro-o-tolil)-aceto-o-toluidina en 15 cc de sulfóxido dimetílico. Luego la mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente se enfría a 10° y se deslía con 50 cc de agua helada. La solución se extrae 4 veces con 40 cc de acetato etílico.
- 5.
10. Las soluciones de acetato etílico reunidas se lavan con 40 cc de ácido clorhídrico 6-n y a continuación con 40 cc de agua. Se seca con sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr a 40°. El residuo cristaliza en benceno-éter de petróleo. La alfa-ciano-N-(6-cloro-o-tolil)-aceto-o-toluidina funde a 130-132°. El rendimiento asciende al 82% del valor teórico.
- 15.

f'. Ester etílico del ácido o-[N-(6-cloro-o-tolil)-acetamido]-fenilacético.

- Una solución de 1,8 gramos de alfa-ciano-N-(6-cloro-o-tolil)-aceto-o-toluidina en 35 cc de éter absoluto y 25 cc de etanol absoluto se enfría a 0-5° bajo agitación y en solución de humedad. Durante 3 horas se hace pasar en la solución ácido clorhídrico seco. Luego se hace pasar durante otras 3 horas a temperatura ambiente ácido clorhídrico seco. Seguidamente la solución se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente y se concentra bajo 11 Torr y a 40° hasta sequedad. El residuo se disuelve en 5 cc de agua, se recubre con 15 cc de éter y la totalidad se calienta durante 4 horas a reflujo. Luego se enfría, la fase de éter se separa y la fase acuosa se extrae una vez más
- 20.
- 25.
- 30.

372457



con 15 cc de éter. Las soluciones de éter reunidas se lavan con 5 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El éster etílico del ácido o-[N-(6-cloro-o-tolil)-acetamido]-fenilacético permanece como aceite.

5.

g'. Acido o-[N-(6-cloro-o-tolil)-acetamido]-fenilacético

Una mezcla de 6,41 gramos de éster etílico del ácido o-[N-(6-cloro-o-tolil)-acetamido]-fenilacético, 75 cc de etanol y 52 cc de lejía de sosa 2-n se hierve a reflujo durante 14 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se concentra la solución bajo 11 Torr a 40° hasta sequedad.

10.

El residuo se disuelve en 150 cc de agua. La solución acuosa se extrae con 50 cc de éter, se separa y acidula con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en cloroformo-éter. El ácido o-[N-(6-cloro-o-tolil)-acetamido]-fenilacético funde a

15.

20.

208-210°.

h'. Acido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético

Una solución de 2,7 gramos de ácido o-[N-(6-cloro-o-tolil)-acetamido]-fenilacético y 14 gramos de hidróxido potásico en 115 cc de butanol se agita a 80° durante 5 días bajo nitrógeno. Luego se vierte la solución sobre 200 gramos de hielo y se acidula con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución etérica se lava hasta neutralidad con agua se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en éter. El ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-

25.

30.

372437



-acético funde a 140-147°.

EJEMPLO 2

A) Éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-
-fenil]-acético

5. A una solución de 47,5 gramos de sal potásica del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético en 450 cc de dimetilformamida oxenta de agua se adiciona en forma de gotas a 0-10°, 25 gramos de sulfato dimetílico. A continuación la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se adiciona una vez más 5 gramos de sulfato dimetílico y la mezcla se agita durante 1 hora a 50°. Seguidamente se concentra la solución bajo 0 1 Torr y a 50° hasta sequedad. El residuo se disuelve en 800 cc de cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se
10. lava con 500 cc de agua, se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en ciclohexano. El éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético funde a 99-100°.

20. El material de partida puede obtenerse como sigue:

B) Sal potásica del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-
-fenil]-acético

- Una solución de 32 3 gramos de 1-(6-cloro-o-tolil)-2-indolina en 100 cc de solución de hidróxido potásico etanólica al 15% se hierve a reflujo durante 20 horas. La mezcla se concentra luego a un volumen de 60 cc. Los cristales precipitados se filtran se lavan con 15 cc de éter-etanol se seca bajo 11 Torr a 50° y cristaliza en metanol. La sal potásica del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético funde a 290-295° bajo descomposición.
- 25.
- 30.



372437

EJEMPLO 3

Ester metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-
-fenil]-acético

5. A una solución de 4,4 gramos de ácido [o-(6-cloro-
-o-toluidino)-fenil]-acético en 100 cc de éter se adiciona
a gotas cuidadosamente 100 cc de solución de diazometano
clorhídrica al 1,5%. La solución se deja reposar durante 1
hora a temperatura ambiente y luego se concentra hasta
sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se disuelve
10. en 80 cc de éter. La solución de éter se extrae con 30
cc de solución de bicarbonato potásico 1-n y agua. Se
seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr
y a 40°. El residuo destila en el tubo de bolas.

15. El éster metílico del ácido [o-(6-cloro-o-toluidi-
no)-fenil]-acético hierve a 127°/0,005 Torr. Punto de
fusión 110-112° (en éter-éter de petróleo).

= . =

N O T A

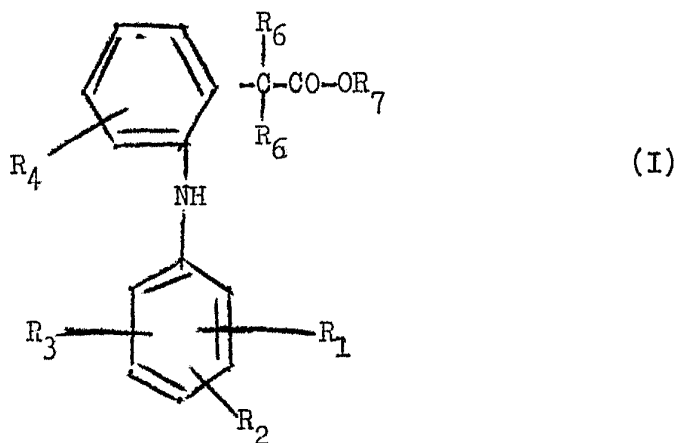
20.

Descrito el objeto del presente invento se decla-
ran nuevas y de propia invención las siguientes reivindica-
ciones:

25. 1.- Mejoras en el objeto de la patente principal
nº 338.638, por "Procedimiento para la preparación de nuevos
ésteres de ácido fenilacético sustituidos" esencialmente un
procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido
fenilaminofenilacético de la fórmula general



372437



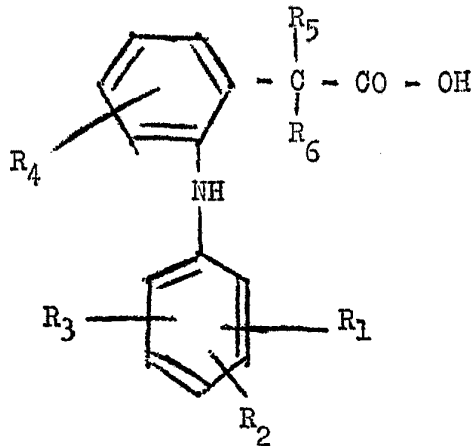
5.

en la que

10. R_1 significa un grupo alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo trifluorometílico.
- R_2 significa hidrógeno o un sustituyente que corresponde a la definición para R_1' ,
15. R_3 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o un átomo de halógeno hasta el número atómico 35,
- R_4 significa hidrógeno un grupo alquílico o alcoxi inferior, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo trifluorometílico
20. R_5 y R_6 significan hidrógeno grupos alquílicos inferiores o grupos bencílicos y
- R_7 significa un grupo alquílico o aralquílico inferior,

25. en donde se hace reaccionar un ácido de la fórmula general

372437



(II)

5.

on la quo

10.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

o una sal del mismo con un alcohol o aralcohol inferior o bien un derivado apto para reacción de este ácido en donde se trabaja a temperaturas desde por debajo de 0°C hasta como máxima temperatura ambiente caracterizadas porque el ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético o una de sus sales se hace reaccionar con metanol o un derivado apto para reacción del mismo.

15.

20.

2.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas porque el ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético se hace reaccionar con diazometano en un disolvente orgánico inerte.

25.

3.- Mejoras, según la reivindicación 1, caracterizadas porque el ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético se hace reaccionar en una mezcla que consta de metanol y cloruro de tionilo a una temperatura de -50°C a lo sumo.

30.

4.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 338.638, por "Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido fonilacético sustituidos".

= 15 =

372437



Sogún se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 OCT. 1969

p. a.

5.

~~JAIME ISERIN~~
~~P. P. S.~~
CERRADO JUAN RODRIGUEZ