

CAS 4-2939+



376699

| | |
|------------------------|----------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I. P. C. | |
| CLASE | C-07 A61 |
| SUBCLASE | e H |

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

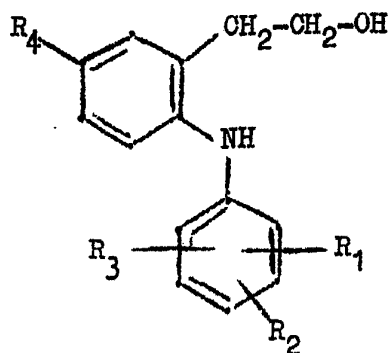
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ALCOHOLES O-ANILINO-FENILETILICOS SUBSTITUIDOS", a favor de la firma J. R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos alcoholes o-anilino-fenetilicos substituidos con propiedades valiosas farmacológicamente,

5. Los alcoholes o-anilino-fenetilicos substituidos de la fórmula general I,



(I)



376699

en la que

- R_1 significa hidrógeno, un grupo alquílico con 2 átomos de carbono a lo sumo, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, o el grupo trifluorometílico,
5. R_2 y R_3 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, grupos alquílicos con 2 átomos de carbono a lo sumo y/o átomos de halógeno hasta el número atómico 35, y
10. R_4 significa hidrógeno, un grupo metílico, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo metoxi,

no se habían descrito hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, estos nuevos com -
15. puestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad antiflogística (antiinflamatoria), analgésica y antipirética. Al propio tiempo es favorable su índice terapéutico, en especial es de destacar su buena tolerancia gastrointestinal. La actividad analgésica de los
20. nuevos compuestos de la fórmula general I en la administración oral se muestra por ejemplo en el ratón, según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc.Soc. Esp.Biol.Med. 95, 729 (1957), en el que se determina la dosis de substancia, que es necesaria para impedir el síndrome ocasionado mediante inyección intraperitoneal de 2-fenil-
25. -1,4-benzoquinona. La actividad antiflogística de los alcoholes o-anilino-fenetílicos substituidos de la fórmula general I se muestra en la administración oral en cobayas en la prueba de eritema ultravioleta descrito por G. Wilhelmi,

376699



- Schweiz. Med. Wochenschrift 79, 577 (1949), así como en ratas en la prueba del edema de Bolus alba según G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965) y en la prueba de edema de Carrageenina. En la última prueba se administra
5. oralmente la sustancia a ensayar en la dosificación deseada a grupos de ratas. Después de 60 minutos se origina una hinchazón edematosa mediante inyección subcutánea de 0,05 cc de una suspensión de Carrageenina al 1% en agua destilada en el lado plantar de la pata posterior derecha de las
 10. ratas previamente tratadas así como a un número medido de animales de control, que alcanza su máximo después de 5 días. En este momento se matan los animales, inmediatamente se amputan las patas posteriores en la articulación del tarso y se pesan. Mediante comparación del peso de las patas
 15. posteriores derechas e izquierdas se determina la dimensión de la hinchazón en los grupos de los animales de ensayo y en los grupos de control, y de la diferencia de las hinchazones en ambos grupos se calcula la inhibición en tanto por ciento. Como otros ensayos para la actividad
 20. antiflogística se cita la prueba del granuloma de algodón. En ésta se implanta subcutáneamente a ratas bajo narcosis de éter cada dos aproximadamente 1 cm de pedazos arrollados de algodón bajo la piel de la espalda. A continuación se administra la sustancia de ensayo a los 10 días subsiguientes
 25. en dosis iguales. En el día 11 se matan los animales, se separan los granulomas originados y se determina su peso húmedo y seco. De la comparación de los pesos en seco de los granulomas en ratas, que contienen la sustancia de ensayo y de los granulomas de los animales de control se eva-



376699

lúa la dimensión de la inhibición de granulomas.

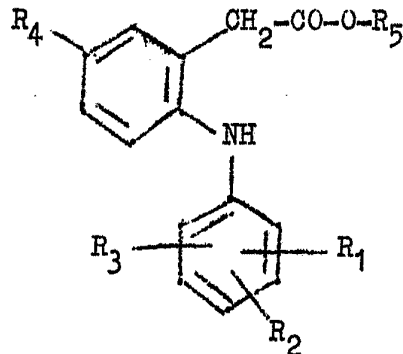
Para la determinación de la acción antipirética se administran los compuestos de la fórmula general I en dosis apropiadas peroralmente a grupos de ratas, que 16-18

5. horas antes se inyectaron intramuscularmente de una suspensión de 15% de levadura de pan con 1% de tragacanto y 1% de cloruro sódico en agua destilada en una dosis de 1 cc por 100 gramos de peso del cuerpo. La temperatura febril originada por la levadura se mide rectalmente cada 1/2 hora
10. a una hora y a 1/2 hora antes de la administración de las sustancias de ensayo y en el período de 1/2 hora hasta 5 horas después de la administración de las sustancias de ensayo y se determina la depresión máxima de temperatura así como el descenso medio aritmético de temperatura durante
15. las 5 horas después de la administración de las sustancias de ensayo frente al promedio de las dos mediciones antes de la administración como base de comparación.

- Los nuevos alcoholes o-anilino-fenetílicos substituidos de la fórmula general I son apropiados como materias activas para medicamentos utilizables oral o rectalmente para mitigar y suprimir dolores de orígenes diferentes y para medicamentos aplicables oral, rectal, local o percutáneamente para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras de tipo inflamatorio.

25. Para la preparación de los alcoholes o-anilino-fenetílicos substituidos de la fórmula general I se reduce un compuesto de la fórmula general II,

376699



(II)

5.

en la que

R₅ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior y

10.

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

mediante un hidruro complejo o, en caso de que R₁ a R₄ no representen átomos de halógeno y R₅ sea un grupo alquílico inferior, asimismo con sodio y un alcohol inferior.

15.

Como hidruro complejo se utiliza por ejemplo hidruro de litio y aluminio o hidruro de litio y boro y la reacción se realiza a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100°. Como medio reaccional es apropiado en especial tetrahidrofurano, sin embargo pueden entrar en consideración

20.

asimismo otros disolventes que contienen oxígeno de éter, como éter dietílico, dioxano, éter dimetílico de etilenglicol o éter dimetílico de dietilenglicol. Para la reducción de los ácidos que caen bajo la fórmula general I puede utilizarse en calidad de hidruro complejo, de preferencia

25.

asimismo diborano, que por ejemplo a partir de hidruro de sodio y boro y eterato de trifluoruro de boro o se forma in situ o de preferencia se origina en un aparato separado y se introduce en la mezcla reaccional. La reducción de los ésteres alquílicos inferiores que caen bajo la fórmula



376699

- general II puede realizarse ventajosamente asimismo con ayuda de un hidruro de boro de metal alcalino, como hidruro de boro y sodio, en metanol, desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición. La reducción de los ésteres
5. alquílicos inferiores exentos de halógeno, de la fórmula general II con sodio y un alcohol inferior se efectúa por ejemplo a temperaturas entre 50° y la temperatura de ebullición del alcohol utilizado. Como tales se utilizan de preferencia etanol absoluto o n-butanol absoluto en gran exceso o, en
10. presencia de un disolvente inerte adicional, como por ejemplo tolueno o xileno, eventualmente asimismo en exceso escaso calculado sobre el sodio.

- La dosis de este último asciende entre 6 y aproximadamente 12, de preferencia aproximadamente 10 átomos
15. como por mol de éster alquílico de la fórmula general II.

- Diferentes materias de partida de la fórmula general II son conocidas y otras son preparables análogamente a los compuestos conocidos. La preparación de los ácidos carboxílicos conocidos que caen bajo la fórmula general II se
20. efectúa por ejemplo mediante hidrólisis alcalina de 1-fenil-2-indolinonas substituidas correspondientes, de (o-anilino-fenil)-acetonitrilos substituidos o \angle o-(N-acetil-anilino-fenil)-acetonitrilos substituidos. Las 1-fenil-2-indolinonas substituidas se obtienen por su parte por ejemplo partiendo
25. de difenilaminas substituidas correspondientes a las definiciones para R₁, R₂, R₃ y R₄. En su reacción con cloruro cloroacetílico se obtiene 2-cloro-N-fenil-acetanilidas substituidas correspondientes, que en la actuación del cloruro de aluminio a temperaturas de hasta 160°C, producen las 1-fe-



nil-2-indolinonas substituidas, deseadas.

Para la preparaci3n de los nitrilos asimismo apropiados para la hidrolisis alcalina para formar 6cidos carb3xlicos de la f3rmula general II, se reduce primero 6steres

5. alqu3licos inferiores de 6cidos N-fenil-antran3licos substituidos que corresponden a la definici3n para R_1 , R_2 , R_3 y R_4 para formar los alcoholes o-anilinobenc3licos correspondientes, que en la reacci3n con cloruro acet3lico, seg3n la substituci3n del grupo N-fen3lico producen o las alfacloro-
10. -N-fenil-o-toluidinas substituidas correspondientes (cloruros o-anilins-benc3licos) o sus derivados N-acet3licos, es decir alfa-cloro-N-fenil-aceto-o-toluididas correspondientes. Las alfa-cloro-N-fenil-o-toluidinas pueden asimismo obtenerse mediante reacci3n de alcoholes o-anilinobenc3licos
15. con cloruro tion3lico y piridina en 6ter o mediante reacci3n con 6cido clorh3drico et3rico. En la reacci3n de estos compuestos de alfa-cloro con cianuro s3dico o pot3sico se obtiene por 6ltimo los (o-anilino-fenil)-acet3nitrilo substituidos, previamente citados o bien sus derivados N-acet3licos.
20. cos.

Otra sucesi3n reaccional es ventajosamente apropiada para la preparaci3n de 6cidos carbox3licos que caen bajo la f3rmula general II, en la que R_1 se halla en posici3n orto al 6tomo de nitr3geno. Esta sucesi3n reaccional

25. parte asimismo de difenilaminas substituidas correspondientes. Estas se hacen reaccionar primero con cloruro oxal3lico para formar cloruros N-fenil-oxanilo3licos substituidos correspondientes. Estos se transforman mediante actuaci3n de cloruro de aluminio en disolventes inertes, como por

376699



- ejemplo tetracloroetano, y a temperatura ambiente en las 1-fenil-indol-2,3-dionas substituidas correspondientes. Estas últimas se reducen en forma sorprendente mediante reacción con hidracina o hidrato de hidracina y un hidróxido alcalino en un disolvente orgánico apropiado de alto punto de ebullición, como por ejemplo éter monometílico de dietilenglicol a temperaturas entre aproximadamente 140 y 200°, directamente para formar los ácidos (o-anilino-fenil)-acéticos substituidos correspondientes, que caen bajo la fórmula general II.
5. Una modificación de la última fase de la sucesión reaccional consiste en que se hidrolizan 1-fenil-indol-2,3-dionas substituidas primero para formar sales alcalinas de los ácidos (o-anilino-fenil)-glicólicos substituidos, correspondientes y por último se reduce mediante hidracina o hidrato de hidracina e hidróxidos alcalinos.
10. 15.

Los ésteres de los ácidos o-anilino-fenilacéticos substituidos utilizados asimismo como materias de partida para la reducción con hidruros complejos se preparan a partir de los ácidos correspondientes según métodos de esterificación conocidos.

20.

Para la esterificación se hace reaccionar los ácidos carboxílicos de la fórmula general II, por ejemplo con diazoalcanos inferiores en disolventes orgánicos inertes, como por ejemplo éter. Por último, los ácidos de la fórmula general II también pueden transformarse en sales, por ejemplo en sales de metales alcalinos y éstas se hacen reaccionar con ésteres aptos para reacción de alcoholes inferiores, por ejemplo con sulfato dimetílico, sulfato dietílico, yoduro metílico, yoduro etílico, bromuro propílico o butílico

25.



en un disolvente orgánico, como de preferencia dimetilformamida.

- Los medicamentos según la invención para las inyecciones antes indicadas contienen en calidad de materia activa por lo menos un compuesto de la fórmula general I en combinación con un vehículo inerte y eventualmente otros aditivos. Los medicamentos según la invención constan de preferencia de formas unitarias de dosis, que son apropiadas para la administración oral o rectal de dosis diarias de
5. 1-30 mg/kg de un compuesto de la fórmula general I a animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas para la aplicación oral o rectal, como grageas, tabletas, cápsulas o bien supositorios, contienen de preferencia 25-300 mg de un compuesto de la fórmula general I.
10. En las formas unitarias de dosis citadas, el contenido de materia activa asciende de preferencia de 10% hasta el 90%. Para la preparación de tabletas o núcleos de gragea se combina las materias activas, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, con dióxido de siliceo altamente disperso, además con polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o estearato cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden todavía contener por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de di-
- 15.
- 20.
- 25.

376699



- solventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden añadir colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas
5. partidas de gelatina así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado, eventualmente en mezcla con diluentes, como almidón de maiz, con deslizantes, como talco o estearato magnésico,
10. y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está de preferencia disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.
15. Como formas unitarias de dosis para la aplicación rectal pueden entrar en consideración por ejemplo, supositorios, que constan de una combinación de un compuesto de la fórmula general I con una masa de base para supositorios, por ejemplo triglicéridos naturales o sintéticos, o también
20. cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.
- Además pueden entrar en consideración como medicamentos analgésicos y antiflogísticos según la invención asimismo formas de aplicación no dosadas unitariamente, como
25. jarabes, elixires, para la administración oral, así como tinturas y ungüentos para la aplicación local o percutánea que pueden elaborarse con ayuda de los aditivos, disolventes, o bien bases para ungüentos usuales, tolerables farmacéuticamente.

376699



A continuación se indican algunas prescripciones para la preparación de formas de aplicación diferentes.

- a) 500,0 gramos de alcohol o-(6-cloro-o-toluidi-
no)-fenetílico se mezclan con 550,0 gramos de lactosa y
5. 292,0 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece
con una solución alcohólica de 8,0 gramos de gelatina y se
granula por un tamiz. Tras el secado se mezclan 60,0 gra -
ms de almidón de patata, 60,0 gramos de talco, 10,0 gramos
de estearato magnésico y 20,0 gramos de anhídrido silícico
10. altamente disperso y la mezcla se prensa para formar
10,000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de
materia activa, cada una, que eventualmente están provis-
tas con hendeduras de partición para afinar la dosifica -
ción.
15. En calidad de materia activa pueden utilizarse
por ejemplo asimismo la misma dosis de alcohol o-(2,6-xi-
lidino)-fenetílico.
- b) Se prepara un granulado a partir de 250,0 gra-
mos de alcohol o-(2,6-xilidino)-fenetílico, 175,90 gramos
20. de lactosa y la solución alcohólica de 10,0 gramos de áci-
do esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,60 gra -
mos de anhídrido silícico altamente disperso, 165,0 gramos
de talco, 20,0 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos
de estearato magnésico y se prensa para formar 10,000 nú-
25. cleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un
jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristaliza-
da, 6,0 gramos de goma laca, 10,0 gramos de goma arábica,
0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de tita-
nio y se secan. Las grageas obtenidas pesan 120 mg cada

376699



una y contienen 25 mg de materia activa cada una.

En calidad de materia activa puede utilizarse asimismo por ejemplo la misma dosis de alcohol o-(6-cloro-o-toluidino)-fenetílico.

5. c) Para preparar 1.000 cápsulas con 75 mg de contenido de materia activa cada una, se mezclan 75,0 gramos de alcohol o-(2,6-xilidino)-fenetílico con 198,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph. Helv. V).
10. El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maiz seco y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

15. d) Se elabora una masa para supositorios a partir de 10,0 gramos de alcohol o-(6-cloro-o-toluidino)-fenetílico y 158,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios con 100 mg de contenido de materia activa cada uno.

20. Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de las materias de partida hasta ahora no conocidas, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1.-

25. 6,55 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría bajo agitación a 5°. Se adiciona a gotas lentamente bajo nitrógeno con refrigeración exterior mediante un baño de hielo, una solución de 13,75 gramos de ácido \angle o-(6-cloro-o-

376699



- toluidino)-fenil]-acético [véase bajo a) a e)] en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación, la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se hierve durante 2 horas a reflujo. A la mezcla enfriada a 0°
5. se adiciona bajo agitación 6,5 cc de agua, 6,5 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 20 cc de agua. Se filtra el precipitado y el género del filtro se lava a fondo con éter. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr a 40°. El residuo se fracciona mediante una corta columna Vigreux. Con ello se obtiene el alcohol o-(6-cloro-o-toluidino)-fenético como aceite amarillo, punto de ebullición 130-135°/0,001 Torr. Cristalizada en ciclohexano, el compuesto funde a 78-80°.
- 10.

En forma análoga se obtiene bajo utilización de los ácidos o-anilino-fenilacéticos conocidos, correspondientes :

15. el alcohol 2-(2,6-dicloroanilino)-5-cloro-fenético de punto de ebullición 155-160°/0,001 Torr, partiendo de 16,5 gramos de ácido [2-(2,6-dicloroanilino)-5-clorofenil]-acético (punto de fusión 181-183° en metanol) ;
20. el alcohol o-(2,3-xilidino)-fenético del punto de ebullición 135°/0,005 Torr, punto de fusión 58-59° (en éter-éter de petróleo), partiendo de 12,75 gramos de ácido [o-(2,3-xilidino)-fenil]-acético (punto de fusión 110-11° en éter-éter de petróleo).
- 25.

El ácido [o-(6-cloro-o-toluidino)-fenil]-acético necesario como materia de partida para la materia final primeramente citada se obtiene como sigue :

a) Se adiciona a gotas lentamente 80 gramos de

376699



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

- b) Una mezcla de 90 gramos de 6'-cloro-aceto-o-toluidida, 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 filtro y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo, la 6-cloro-N-fenil-aceto-o-toluidida 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 a 40° bajo 11 Torr. El residuo se trata con 50 cc de agua y la mezcla se extrae con 700 cc de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se separa y se lava con 100 cc de agua. Luego la solución de cloruro de metileno se seca con sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr hasta sequedad. El residuo se destila al alto vacío. La 6-cloro-N-fenil-o-toluidina hierve a 96°/0,005 Torr y se condensa como aceite amarillo que solidifica en forma cristalina al reposar, punto de fusión 45°.

376699



c) 100 gramos de N-fenil-6-cloro-o-toluidina se hierven a reflujo durante 16 horas con 500 cc de cloruro cloroacetílico recién destilado. La solución oscura se concentra luego bajo 11 Torr en una temperatura de baño de 50°.

- 5. El residuo se disuelve en 1.500 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-to-luidina que permanece cristaliza en éter, punto de fusión 110-112°.

10.

d) 40 gramos de N-fenil-2,6'-dicloro-aceto-o-toluidida 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 mientras está todavía 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-indolinona obtenida funde a 96-98°.

15.

- 20. e) Se hierve a reflujo durante 15 horas una solución de 33 gramos de 1-(6-cloro-o-tolil)-2-indolinona 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 a una temperatura de baño de 50°. 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 5°. Luego se adiciona bajo excitación ácido clorhídrico 2-n hasta que el valor de pH de la

25.



- 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 sin calentar se concentra a 11 Torr. De la solución etérica concentrada a aproximadamente 70 cc se separa por cristalización tras la adición de éter de petróleo, el ácido α -(6-cloro-o-toluidino)-fenil-acético. Tras recristalización en éter-éter de petróleo funde a 140-147°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2.-

- 6,55 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 60cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría a 5° bajo agitación. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas lentamente con refrigeración exterior en un baño de hielo, una solución de 14,8 gramos de ácido α -(2,6-dicloroanilino)-fenil-acético (punto de fusión 156-158° en éter-éter de petróleo) en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se hierve durante 2 horas a reflujo. A la mezcla enfriada a 0° se adiciona bajo agitación 6,5 cc de agua 6,5 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 20 cc de agua. Se filtra el precipitado y el género del filtro se lava a fondo con éter. Lo filtrado se concentra a 40° bajo 11 Torr y el residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El alcohol o-(2,6-dicloroanilino)-fenético así obtenido funde a 104-105°.
- 15.
- 20.
- 25.

En forma análoga se obtiene el alcohol o-(2,6-dicloro-m-toluidino)-fenético de punto de fusión 85-90°

376699



(en éter-éter de petróleo) partiendo de 15,5 gramos de ácido α -(2,6-dicloro-m-toluidino)-fenil-acético (punto de fusión 146-149° en éter-éter de petróleo).

EJEMPLO 3.-

5. 65,5 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría a 5° bajo agitación. Bajo nitrógeno se adiciona a gotas lentamente con refrigeración exterior en un baño de hielo, una solución de 12,75 gramos de ácido α -(2,6-xilidino)-fenil-acético (véase bajo a) a e) en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se hierve a reflujo durante 2 horas. A la mezcla enfriada a 0° se adiciona bajo agitación 6,5 cc de agua, 6,5 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 200 cc de agua. Se filtra el precipitado y el género del filtro se lava a fondo con éter. Lo filtrado se concentra a 40° bajo 11 Torr. El residuo se fracciona mediante una corta columna Vigreux, con lo cual se obtiene como aceite amarillo, el alcohol o-(2,6-xilidino)-fenílico punto de ebullición 130-135°/0,001 Torr. Cristaliza en ciclohexano, el compuesto funde a 88-90°.
- 10.
- 15.
- 20.

Las materias de partida se preparan como sigue:

- a) Una mezcla de 525 gramos de ácido o-clorobenzoico y 195 gramos de hidróxido potásico al 85% en 1500 cc de n-pentanol se calienta a 160° bajo agitación. En el término de 30 minutos se destilan aproximadamente 400 cc de n-pentanol. Luego se adicional 1.000 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
- 25.

376699



- 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 se destila la 2,6-xilidina en exceso, se filtra el residuo acuoso sobre el hiflo y lo filtrado se acidula con
5. ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se filtran y cristalizan en etanol-agua. Se obtiene el ácido N-(2,6-xilil)-antranílico de punto de fusión 205-208°.
- b) Se calientan a 280° durante 2½ horas, 370 gramos de ácido N-(2,6-xilil)-antranílico. La masa fundida enfriada se disuelve en 1.500 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, la solución de éter se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se destila, con lo cual se obtiene la N-fenil-2,6-xilidina como aceite amarillo,
10. punto de ebullición 125°/0,01 Torr. El destilado cristaliza en éter de petróleo, con lo cual se obtiene la N-fenil-2,6-xilidina de punto de fusión 52-54°.
- c) Se instila a 5° y lentamente 162 cc de cloruro oxalítico a una solución de 101 gramos de N-fenil-2,6-xilidina en 650 cc de benceno exento de agua. Luego se agita la suspensión durante 2 horas a temperatura ambiente y durante ½ hora a 50°, con lo cual la suspensión se convierte en una solución. Se enfría ésta y se concentra hasta sequedad bajo
15. 11 Torr y a una temperatura de baño de 40°. El residuo se disuelve en 400 cc de benceno exento de agua y la solución se concentra de nuevo hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en benceno-éter de petróleo. El cloruro de N-fenil-2',6'-dimetil-oxaniloilo obtenido funde a 78-80°.
- 20.
- 25.

376699



d) Se instila 58,6 gramos de cloruro de aluminio pulverizado a una solución de 124 gramos de cloruro de N-fenil-2',6'-dimetiloxaniloilo en 900 cc de tetracloroetano. La mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte sobre una mezcla de 1.000 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-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 bajo 0,1 Torr hasta sequedad. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. La 1-(2,6-xilil)-indol-2,3-diona funde a 157-159°.

e) Se adiciona 1,56 gramos de hidrato de hidracina a una solución de 3 gramos de 1-(2,6-xilil)-indol-2,3-diona en 20 cc de éter monoetílico de dietilenglicol. Con ello 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 se calienta durante 1 hora a esta temperatura. Luego la solución se enfría y se vierte sobre hielo. La mezcla originada se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se la 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 acidifican con ácido clorhídrico 2-n. El aceite precipitado se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza dos veces en éter-éter de petróleo. El ácido [5-(2,6-xilidino)-fenil]-acético funde a 120-127° bajo des-



376699

composición.

EJEMPLO 4.

- 6,55 gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría bajo agitación a 5°. Bajo nitrógeno se instila lentamente con un baño de hielo, una solución de 16,3 gramos de ácido 2-(2,6-dicloroanilino)-5-metoxi-fenil-acético [véase bajo a) a e)] en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se hierve durante 2 horas bajo reflujo. A la mezcla enfriada a 0° se adiciona bajo agitación 6,5 cc de agua, 6,5 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 20 cc de agua. Se filtra el precipitado y el género del filtro se lava a fondo con éter. Lo filtrado se concentra bajo 11 Torr y a 40° y el residuo cristaliza en ciclohexano. El alcohol 2-(2,6-dicloroanilino)-5-metoxi-fenetílico así obtenido funde a 90-91°.

El ácido utilizado como materia de partida se prepara como sigue:

- a) Se disuelve 47 gramos de 2',6'-dicloro-acetanilida en 400 cc de p-bromoanisol. Se adiciona 18 gramos de carbonato potásico calcinado y 2 gramos de polvo de cobre. Luego, la mezcla se hierve bajo reflujo durante 4 días, con lo cual el agua originada se separa mediante un condensador de agua. Luego se enfría y la mezcla reaccional se somete a una destilación de vapor de agua. El residuo se extrae con 800 cc de éter. La solución de éter se filtra por el hiflo y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. Luego se disuelve el residuo, la N-(2,6-diclorofenil)-acet-p-anisidida bru

376699



ta, en 200 cc de solución de hidróxido potásico etánblica al 10% y la solución se hierve durante 3 horas a reflujo. A continuación la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 50 cc de agua y se le extrae con 400 cc de éter. La solución de éter se extrae con 50 cc de agua. Luego, la solución etérica se seca con sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo se destila bajo alto vacío. La N-(2,6-diclorofenil)-p-anisidina hierve a 165-175°/0,01 Torr. Cristaliza en cloroformo, el compuesto funde a 75-77°.

b) 12 gramos de N-(2,6-diclorofenil)-p-anisidina se hierve a reflujo durante 1 hora con 120 cc de cloruro cloroacetílico recién destilado. La solución oscura se concentra luego bajo 11 Torr y a una temperatura de baño de 50°. El residuo se disuelve en 200 cc de acetato etílico-éter (1:1). Esta solución se extrae con 30 cc de solución de bicarbonato potásico 2-n y 30 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo 11 Torr. La 2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-acet-p-anisidida cristaliza en metanol, punto de fusión 127-128°.

c) 10 gramos de 2-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-acet-p-anisidida se mezclan con 20 gramos de cloruro de aluminio finamente pulverizado y se calienta durante 1 hora a 280° y bajo agitación en atmósfera de nitrógeno. Se deja enfriar y la masa fundida solidificada se trata con un poco de hielo y agua. Se origina con ello un precipitado negro, que se filtra y seca a 80° y 11 Torr. La 1-(2,6-ciclorofenil)-5-hidroxi-2-indolinona purificada mediante cromatografía en óxido de aluminio neutro, funde a 204-205°.



376699

- d) 40 gramos de 1-(2,6-diclorofenil)-5-hidroxi-2-indolinona bruta se disuelven en 140 cc de lejía de sosa l-n. La solución se trata con 17,5 gramos de sulfato dimetílico y se hierve a reflujo durante 1/2 hora. Tras el enfriado se
5. filtra el precipitado y se disuelve en 800 cc de cloruro metilénico. Se filtra la fase orgánica, se lava una vez con 100 cc de solución de carbonato sódico 2-n y una vez con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en acetato etílico-éter de petróleo. La 1-(2,6-diclorofenil)-5-metoxi-2-indolinona, funde a 141-143°.
- 10.
- e) Se hierve a reflujo durante 12 horas una solución de 7,1 gramos de 1-(2,6-diclorofenil)-5-metoxi-2-indolinona, 1,9 gramos de hidróxido potásico y 75 cc de etanol. La solución clara se enfría y el etanol se destila bajo 11 Torr y a una temperatura de baño de 40°. El residuo se disuelve en 600 cc de agua. La solución acuosa se extrae con 100 cc de éter, el éter se separa y la solución acuosa se enfría mediante adición de hielo (unos 50 gramos) y refrigeración exterior a 5°. Luego se adiciona bajo agitación ácido clorhídrico 2-n hasta que el valor de pH de la solución asciende a aproximadamente 6. El ácido precipitado se fija en 200 cc de éter, la solución de éter se separa y la solución acuosa se extrae una vez más con 100 cc de éter. Las
- 15.
20. soluciones de éter se lavan con 50 cc de agua, se reúnen, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a 11 Torr, sin calentamiento. De la solución etérea concentrada se separa por cristalización, tras la adición de éter de petróleo, el ácido 2-(2,6-dicloroanilino)-5-metoxifenilacético. Tras re-
- 25.

376699



cristalizar en éter-éter de petróleo funde a 134-136°.

EJEMPLO 5:-

5. 5 gramos de ácido \overline{O} -(2,6-xilidino)-fenil-acético (véase Ejemplo 3 a) a e) se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto recién destilado. A 8-12° se hace pasar en el término de 1 1/2 horas diborano, que se produce a partir de 1,22 gramos de hidruro de sodio y boro y 6,8 gramos de eterato de trifluoruro de boro en 40 cc de éter dimetílico de dietilenglicol según Organic Reactions 13, 31 (1963). La solución se agita durante 2 horas a 0-5° y durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se adiciona de -10 a 0°, cautelosamente, 20 cc de agua y se deslíe con 200 cc de éter. La mezcla se extrae tres veces con 30 cc de solución de carbonato sódico 2-n cada vez y a continuación con agua. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra bajo 11 Torr a 40°. El residuo, un aceite fluido, se cromatografía en 140 gramos de óxido de aluminio neutro. Primero se eluye 5 veces con 400 cc de éter cada vez, luego 3 veces con 400 cc de cloroformo-metanol (98:2).
10. Las fracciones de cloroformo-metanol contienen el alcohol o-(2,6-xilidino)-fenetílico. Se reúnen y recristalizan en ciclohexano. El alcohol funde a 88-90°.
15. 20. Las fracciones de cloroformo-metanol contienen el alcohol o-(2,6-xilidino)-fenetílico. Se reúnen y recristalizan en ciclohexano. El alcohol funde a 88-90°.

EJEMPLO 6.-

25. 5,5, gramos de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 80 cc de tetrahidrofurano absoluto y se enfría bajo agitación a 0°. Bajo refrigeración exterior y paso de nitrógeno se instila una solución de 18,8 gramos de éster metílico del ácido \overline{O} -(2,6-dicloro-m-toluidino)-fenil-acético en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. A continuación



376699

- se hierve la mezcla durante 1 hora a reflujo. A la mezcla enfriada a 0° se adiciona a gotas 6 cc de agua, 6 cc de lejía de sosa al 15% y una vez más 18 cc de agua. Luego se filtra y se lava con 100 cc de éter. Lo filtrado se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza dos veces en éter-éter de petróleo. El alcohol o-(2,6-dicloro-m-toluidino)-fenetílico funde a 85-90°.
- 5.

EJEMPLO 7.-

- Se adiciona a 10°, 0,52 gramos de hidruro de sodio y boro a una solución de 2 gramos de éster metílico del ácido α -(2,6-xilidino)-fenil-acético en 100 cc de metanol absoluto. Luego, la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se adiciona una vez más en forma de porciones 0,52 gramos de hidruro de sodio y boro y la mezcla se calienta durante 2 horas a 60°. Luego, la solución se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se trata con 30 cc de agua helada y 70 cc de éter. Se la sacude, la fase de éter se separa, se la lava con 30 cc de agua, se la seca sobre sulfato magnésico y se la concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. El residuo cristaliza en ciclohexano. El alcohol o-(2,6-xilidino)-fenetílico funde a 88-90°.
- 10.
- 15.
- 20.

El éster metílico utilizado como materia de partida se prepara como sigue :

- a) Se instila lentamente 100 cc de solución de diazometano etérica al 1,4% a una solución de 10 gramos de ácido α -(2,6-xilidino)-fenil-acético [véase Ejemplo 3 a) a e)] en 200 de éter absoluto. 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
- 25.

376699



- en 100 cc de éter. La solución de éter se extrae con 40 cc de solución de bicarbonato potásico 1-n y agua. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo cristaliza en éter-éter de petróleo. El éster metílico del ácido α -(2,6-xilidino)-fenil-acético funde a 79-80°.

EJEMPLO 8.-

- Se calienta bajo agitación una suspensión de 4,6 gramos de sodio en 40 cc de tolueno absoluto hasta que se funde el sodio. Luego se deja enfriar bajo fuerte agitación. Se adiciona a una temperatura interior de 60°, una solución de 5,66 gramos de éster etílico de ácido α -(2,6-xilidino)-fenil-acético en 20 cc de etanol absoluto y a continuación todavía 40 cc de etanol absoluto. La mezcla se agita todavía durante 5 minutos a 60°, se la enfría y se la concentra bajo 11 Torr y a 50°. El residuo se trata con 20 cc de agua y 100 cc de éter. La solución de éter se separa y la fase acuosa se sacude una vez más con 50 cc de éter. Las fases de éter reunidas se lavan con solución de carbonato sódico 2-n y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se cromatografía en 120 gramos de óxido de aluminio neutro. Las fracciones 6-12, eluidas con 400 cc de cloroformo-metanol (97:3) cada una, contienen el alcohol α -(2,6-xilidino)-fenético puro. Se reúnen y se destilan al alto vacío, con lo cual se obtiene el alcohol α -(2,6-xilidino)-fenético de punto de ebullición 120°/0,001 Torr. Lo destilado cristaliza en ciclohexano, punto de fusión 88-90°.

El éster etílico utilizado como materia. de par-



376699

tida se prepara como sigue :

- a) Se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 50° una solución de 12,7 gramos de ácido $\text{[o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético}$ [véase Ejemplo 3 a) a e)] en 50 cc de lejía de sosa l-n. El residuo se seca durante 14 horas a 50° bajo 0,01 Torr y se le disuelve en 20 cc de dimetilformamida. Esta solución se trata en forma de gotas y a 40° con 7,8 gramos de sulfato dietílico. La mezcla se agita durante 30 minutos a 40°. Luego se adiciona una vez más 1 gramo de sulfato dietílico y la mezcla se agita durante 30 minutos a 50°. La solución se concentra luego hasta sequedad bajo 0,01 Torr y a 50°. El residuo se trata con 50 cc de agua y 150 cc de éter. Se le sacude, la solución de éter se separa y se lava a 0° con 30 cc de solución de carbonato sódico 2-n y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo 11 Torr y a 40°. El residuo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido $\text{[o-(2,6-xilidino)-fenil]-acético}$ hierve a 120°/0,001 Torr; punto de fusión 56-57° (en éter-éter de petróleo).

20. EJEMPLO 9.-

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen :

- el alcohol o-(2-cloro-5-trifluormetil-anilino)-fenetílico, punto de ebullición 130°/0,02 Torr, partiendo de 5,5 gramos de ácido $\text{[o-(2-cloro-5-trifluormetil-anilino)-fenil]-acético}$, de punto de fusión 94-96°;
25. el alcohol o-(3-trifluormetil-anilino)-fenetílico, punto de ebullición 125°/0,001 Torr, partiendo de 12,0 gramos de ácido $\text{[o-(3-trifluormetil-anilino)-fenil]-acético}$, punto de fusión 112-114°;

376699



- el alcohol o-(2-metil-3-cloroanilino)-fenetílico, punto de ebullición 155º/0,001 Torr, partiendo de ácido o-(2-metil-3-cloroanilino)-fenilacético, punto de fusión 124-125º;
- el alcohol o-(2,6-dietilanilino)-fenetílico, punto de ebullición 135º/0,001 Torr, partiendo de ácido o-(2,6-dietilanilino)-fenilacético, punto de fusión 88-90º;
5. el alcohol o-anilino-fenetílico, punto de ebullición 140-145º/0,005 Torr, partiendo de ácido o-anilino-fenilacético, punto de fusión 111-113º.

10.

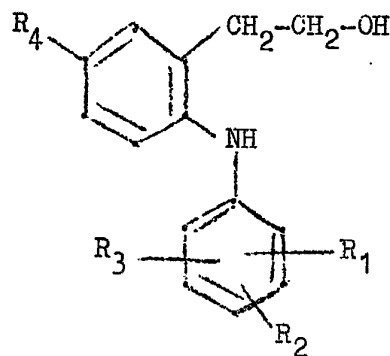
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 2561/69 del 20.2.69.

15.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos alcoholes o-anilino-feniletílicos substituidos de la fórmula general I,

20.



(I)

25.

en la que

R₁ significa hidrógeno, un grupo alquílico con a lo sumo dos átomos de carbono, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, o el grupo trifluor-



376699

metílico,

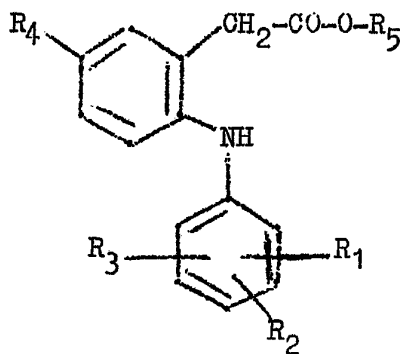
R₂ y R₃ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, grupos alquílicos con a lo sumo dos átomos de carbono y/o átomos de halógeno hasta el número atómico 35, y

5.

R₄ significa hidrógeno, un grupo metílico, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo metoxi,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

10.



(II)

15.

en la que

R₅ significa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, y

20.

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado indicado bajo la fórmula I,

se reduce mediante un hidruro complejo o, en caso de que

R₁ a R₄ no representen átomos de halógeno y R₅ sea un grupo

alquílico inferior, también con sodio y un alcohol inferior.

25.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos alcoholes o-anilino-feniletílicos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente me-



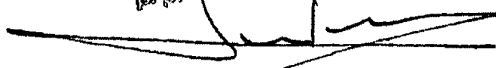
376699

moria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de febrero de 1970.

p.a.

JAIMÉ ISERN
P. P.


~~Firmado: JOSE F. NETO~~

MLA.

