



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 103/76
C 07 C 101/447

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

630 893

⑳ Numéro de la demande: 7275/79

⑦ Titulaire(s):
Ikeda Mohando Co., Ltd.,
Nakaniikawa-gun/Toyama-ken (JP)

㉑ Date de dépôt: 08.08.1979

③ Priorité(s): 08.08.1978 JP 53-96434

⑧ Inventeur(s):
Fujio Nohara, Nakaniikawa-gun/Toyama-ken
(JP)

㉒ Brevet délivré le: 15.07.1982

④ Fascicule du brevet
publié le: 15.07.1982

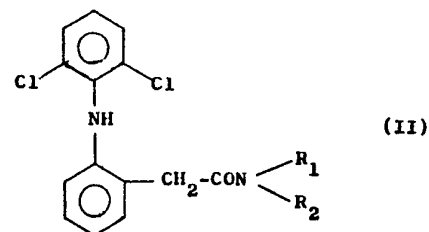
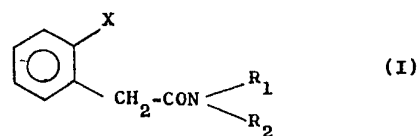
⑨ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

⑤ Procédé de préparation d'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamides N,N-disubstitués.

⑤ Le composé intermédiaire de formule II est obtenu par réaction d'un composé de formule I avec de la 2,6-dichloroaniline, cette dernière étant de préférence sous forme de sel de métal alcalin.

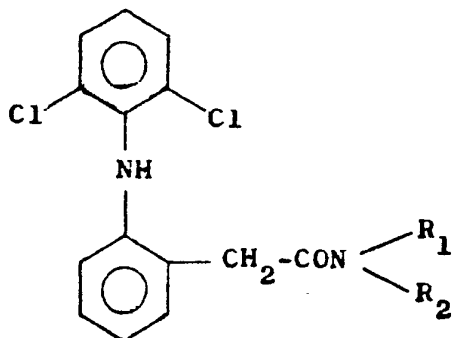
On obtient l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique par hydrolyse alcaline du composé de formule II.

Dans les formules I et II, R₁ et R₂ représentent des groupes alkyles, l'un d'eux pouvant également représenter un groupe benzyle ou phényle.

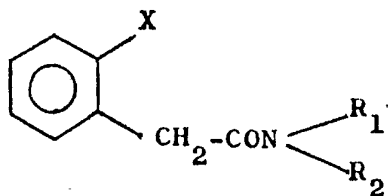


REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation des o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamides N,N-disubstitués représentés par la formule générale (II) suivante:



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle inférieur, ou l'un de R₁ et R₂ est un groupe alkyle inférieur alors que l'autre est un groupe benzyle ou phényle, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un o-halogénophénylacétamide N,N-disubstitué, représenté par la formule générale (I) suivante:

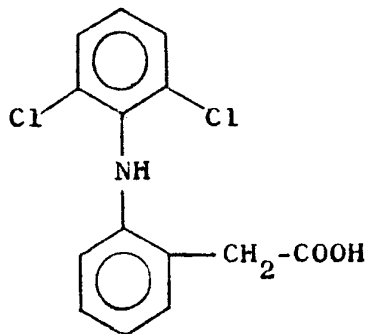


dans laquelle R₁ et R₂ sont définis comme ci-dessus, et X est un atome d'iode ou de brome, avec de la 2,6-dichloroaniline en présence d'un catalyseur à base de cuivre.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la 2,6-dichloroaniline est sous forme de sel de métal alcalin.

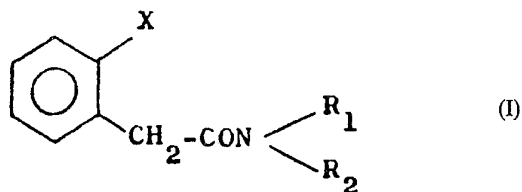
3. Utilisation des o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamides N,N-disubstitués de formule II obtenus conformément au procédé selon la revendication 1 pour la préparation, par hydrolyse par un alcali, de l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamides N,N-disubstitués, utilisables pour la préparation de l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique représenté par la formule III suivante:



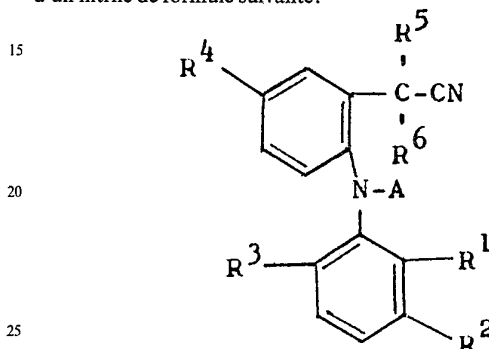
qui est utilisé sur une grande échelle sous le nom de Diclofenac comme agent analgésique anti-inflammatoire ne contenant pas de stéroïdes, et cette invention concerne aussi un nouveau produit intermédiaire utilisé dans la préparation du Diclofenac qui est représenté par la formule générale I suivante:

2

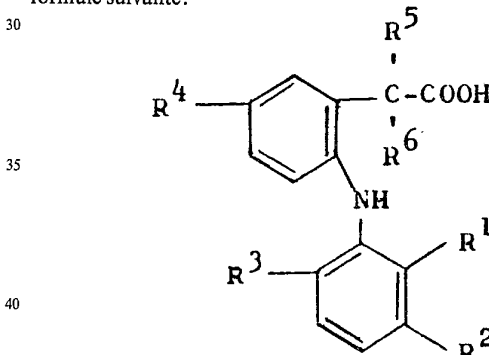


(II) De nombreux procédés de préparation de l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique ont été proposés. Certains d'entre eux sont décrits ci-dessous.

a) Le brevet japonais N° 27374/59 (brevet britannique N° 1139332, Ciba-Geigy) révèle un procédé qui comprend l'hydrolyse d'un nitrile de formule suivante:

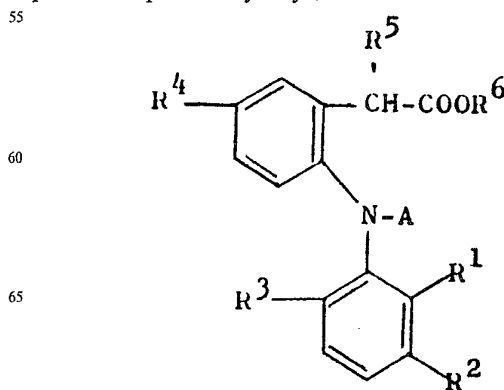


(I) au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin en milieu aqueux au point d'ébullition de celui-ci, pour former un corps représenté par la formule suivante:

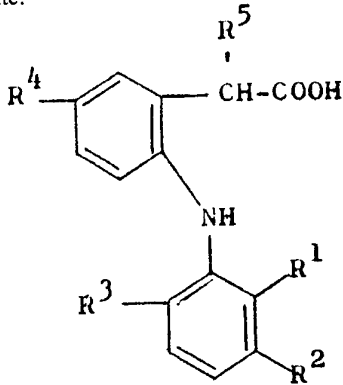


Dans la formule précédente, R¹ représente un hydrogène ou un atome d'halogène ou alors un groupe alkyle, R² représente un hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou alors un groupe trifluorométhyle, R³ représente un hydrogène ou un atome d'halogène ou alors un groupe alkyle, avec la restriction que R¹, R² et R³ ne peuvent être simultanément des atomes d'hydrogène; R⁴ représente un hydrogène ou un atome d'halogène ou un groupe alkyle, R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁶ représente un hydrogène et A représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle.

(III) b) Le brevet japonais N° 11295/70 (Ciba-Geigy) révèle un procédé comprenant l'hydrolyse d'un ester de formule suivante:

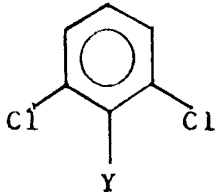


au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin, d'un carbonate de métal alcalin ou d'un bicarbonate de métal alcalin en présence d'un échangeur d'ions basique, pour former un corps représenté par la formule suivante:

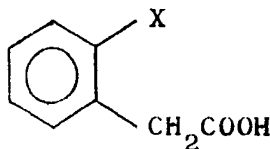


dans la formule précédente, R¹ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, R² représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou un groupe trifluorométhyle, R³ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoyle, avec la restriction que R¹, R² et R³ ne peuvent être simultanément des atomes d'hydrogène; R⁴ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R⁶ représente un groupe alkyle ou aralkyle et particulièrement un groupe benzyle, A représente un groupe acyle.

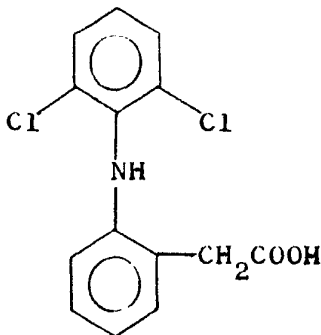
c) La demande de brevet japonais N° 71439/77 (Nippon Chemiphar Co. Ltd.) révèle un procédé qui consiste à faire réagir un corps de formule suivante:



avec un corps de formule suivante:



en présence d'un catalyseur à base de cuivre dans un solvant, de façon à obtenir un composé de formule suivante:

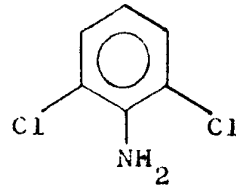


selon un rendement de 13 à 18%.

Dans les formules précédentes, Y représente un atome d'halogène ou un groupe amine et X représente un groupe amine ou un atome d'halogène.

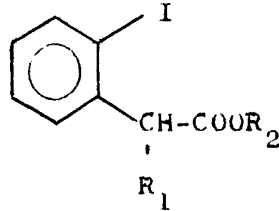
d) La demande de brevet japonais N° 7640/78 (Teikoku Hormone Mfg. Co. Ltd.) révèle un procédé qui consiste à faire réagir un corps de formule suivante:

5



avec un corps de formule suivante:

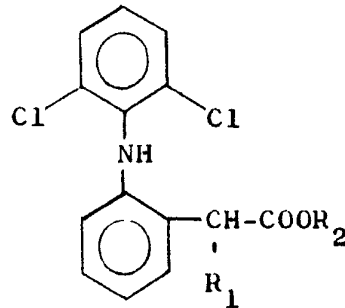
10



15

en présence d'un catalyseur à base de cuivre, dans un solvant, pour former un composé de formule suivante:

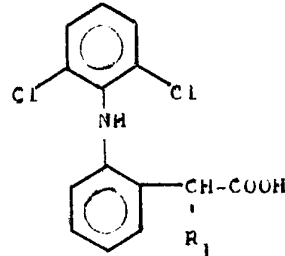
20



25

selon un rendement de 40 à 83%; et, si cela est nécessaire, on peut saponifier le corps ainsi obtenu dans des conditions alcalines pour obtenir un composé de formule suivante:

35



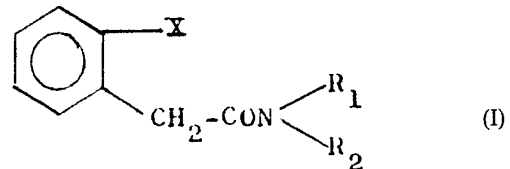
40

dans les formules précédentes, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ représente un des groupes méthyle, propyle ou t-butyle.

Tous ces procédés connus sont insuffisants du point de vue industriel du fait que le nombre d'étapes pour obtenir le Diclofenac est trop élevé et que le rendement d'une ou de plusieurs de ces étapes est extrêmement bas.

La présente invention fournit un procédé qui consiste à faire réagir un corps représenté par la formule I suivante:

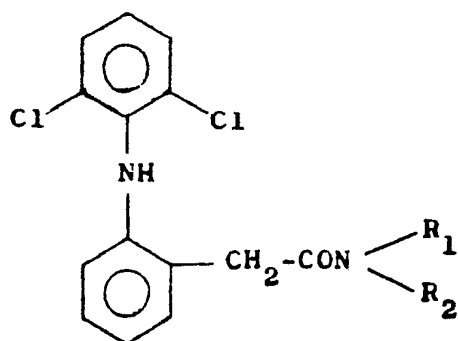
55



60

dans laquelle R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe alkyle inférieur, ou l'un de R₁ et R₂ représente un groupe alkyle inférieur alors que l'autre représente un groupe phényle ou benzyle, et

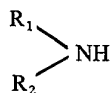
65 X représente un atome d'iode ou de brome, avec de la 2,6-dichloroaniline en présence d'un catalyseur au cuivre pour former ainsi un o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide N,N-disubstitué représenté par la formule générale II suivante:



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus. Par hydrolyse du produit obtenu avec un alcali, on peut alors préparer l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique ou un sel de celui-ci qui soit acceptable du point de vue pharmaceutique.

Le composé représenté par la formule générale (I) est nouveau. Sa préparation peut se faire comme suit:

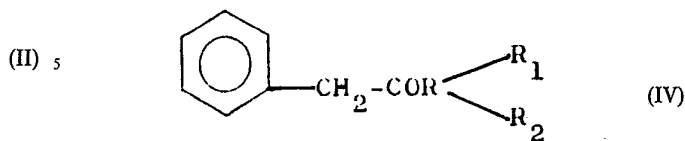
A) On fait réagir de l'acide o-iodophénylacétique ou o-bromophénylacétique avec du chlorure de thionyle puis on fait réagir le chlorure d'acide ainsi obtenu, comme tel ou après l'élimination du chlorure de thionyle en excès, avec une amine représentée par la formule générale V suivante:



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus.

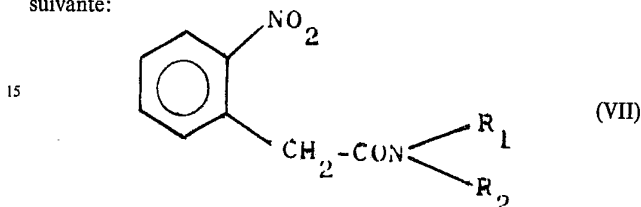
4

B) On fait réagir un dérivé du phénylacétamide N,N-disubstitué, représenté par la formule générale IV suivante:



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, avec un halogène et particulièrement avec du brome ou de l'iode, ou

C) On réduit un corps représenté par la formule générale VII suivante:

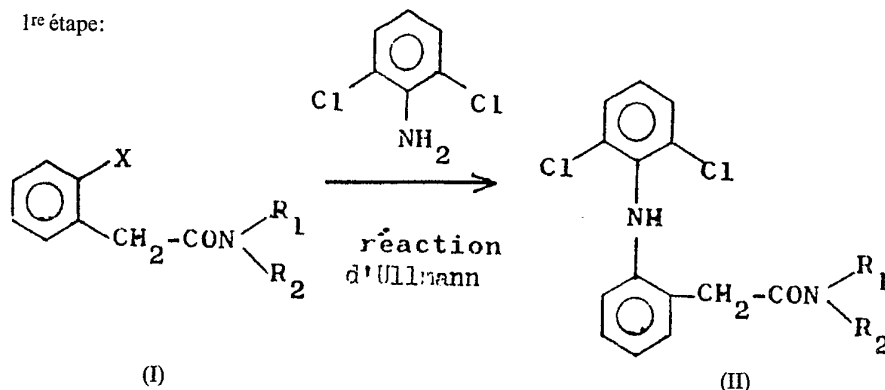


dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, pour former le composé aminé correspondant, puis on effectue la diazotation du composé aminé obtenu avec de l'acide nitreux et finalement on fait réagir le composé diazoté avec de l'iodure ou du bromure de potassium.

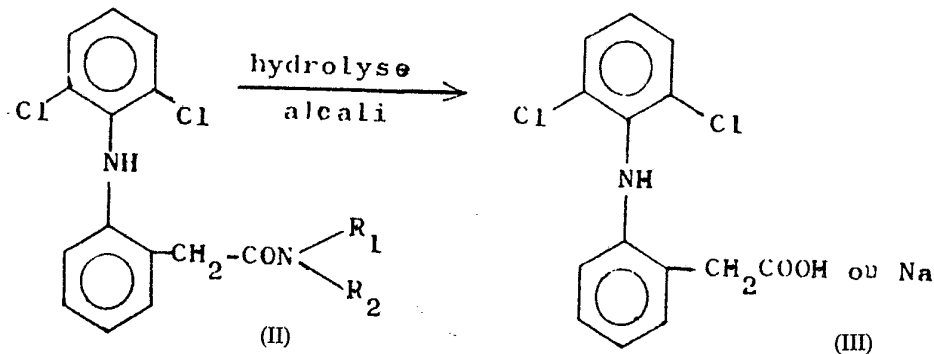
25 *Description détaillée des modes opératoires préférés*

L'invention présentée ici fournit un nouveau procédé de préparation de l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique (Diclofenac) ou d'un sel de celui-ci qui soit acceptable du point de vue pharmaceutique peut être représenté par les formules chimiques suivantes:

1^{re} étape:



2^e étape:



Nous allons décrire maintenant ces deux étapes.

1) Première étape:

Dans la première étape, on condense un o-halogénophénylacétamide N,N-disubstitué de formule I avec de la 2,6-dichloroaniline pour former l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide N,N-disubstitué de formule II.

On sait qu'une diphenylamine peut être préparée suivant une réaction d'Ullmann. D'après cela, on peut dire que la première étape est un procédé de préparation d'un intermédiaire utile selon une réaction d'Ullmann, prise dans un sens large. Le corps de formule I, qui est utilisé comme produit de départ, est un composé nouveau et ce composé peut être préparé par exemple en suivant les procédés A, B ou C décrits ci-dessus. On utilise un catalyseur à base de cuivre

dans cette première étape. Par exemple, on peut utiliser pour cela une poudre ou un produit poreux obtenu par un traitement chimique ou physique du cuivre ou d'un alliage de cuivre, ou alors un sel de cuivre tel qu'un halogénure de cuivre, un acétate de cuivre, un oxyde de cuivre ou un sulfate de cuivre. On prend de préférence du bromure cuivreux ou de l'iodure cuivreux. On utilise le catalyseur au cuivre suivant une quantité de 5 à 50% en poids basée sur le dérivé amide de formule I.

Lorsque l'on utilise un iodure minéral tel que de l'iodure de sodium ou de potassium comme promoteur en combinaison avec le catalyseur au cuivre, dans la réaction de la première étape, celle-ci se déroule en douceur. D'autre part, la réaction est accélérée si l'on utilise un accepteur de protons acides tel qu'un sel inorganique comme un carbonate de métal alcalin. On prend de préférence du carbonate de potassium en grains ou finement divisé. On obtient de bons résultats si un tel produit est utilisé suivant une quantité suffisante pour neutraliser l'acide formé par la réaction. Bien entendu, on peut en utiliser un excès.

Dans la réaction de la première étape, on utilise de la 2,6-dichloroaniline en quantité de 1 à 5 mol/mol de dérivé de l'o-halogéno-phénylacétamide N,N-disubstitué de formule (I). Même si la 2,6-dichloroaniline est utilisée en excès molaire, on peut facilement récupérer celle qui n'a pas réagi.

L'autre produit de départ utilisé dans la réaction de la première étape, la 2,6-dichloroaniline, est facilement disponible sur le marché et le produit disponible commercialement peut être utilisé comme tel.

D'après une autre approche de la première étape, on fait tout d'abord réagir la 2,6-dichloroaniline avec un hydrure de métal alcalin pour former un sel de métal alcalin de la 2,6-dichloroaniline, et ce sel est utilisé comme produit de départ. On le fait réagir avec le dérivé de l'o-halogéno-phénylacétamide N,N-disubstitué de formule I. On a découvert que cette approche est avantageuse du fait que la réaction de condensation est réalisée en un temps relativement court et que l'on n'a pas besoin d'utiliser un accepteur de protons acides.

Lorsque le dérivé acétamide de formule I est condensé avec la 2,6-dichloroaniline selon la première méthode, la réaction continue alors que l'acide formé par la réaction est neutralisé par l'accepteur de protons. D'après cela, on forme de l'eau en quantité équimolaire par cette neutralisation.

D'autre part, en utilisant l'approche suivante, soit en utilisant comme produit de départ le sel de métal alcalin de la 2,6-dichloroaniline, on forme seulement de l'iodure ou du bromure du métal alcalin et pas de l'eau.

L'utilisation d'un solvant dans la réaction de la première étape n'est pas particulièrement critique. Cependant, de manière à maintenir une température de réaction constante, on peut utiliser un solvant organique inerte selon une quantité tolérable, soit entre 10 et 50 mol/mol de dérivé acétamide de formule I. On peut utiliser par exemple du chlorobenzène, du bromobenzène, du toluène, du xylène, du nitrobenzène, du diméthylformamide et du dichlorobenzène.

La réaction est effectuée à une température supérieure à 80°C environ, et on prend de préférence une température située entre environ 100 et environ 200°C.

La réaction dure habituellement entre 1 et environ 300 h. Il est entendu que, dans cette invention, le temps de réaction n'est pas limité par cet intervalle.

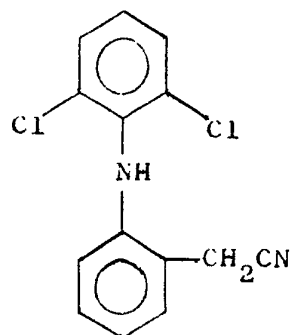
Lors de la première étape de cette invention, des réactions secondaires ne se produisent pratiquement pas et le composé de formule II peut être obtenu quantitativement.

Par contraste, si l'on remplace le dérivé de l'o-halogéno-phénylacétamide N,N-disubstitué par l'acide o-halogéno-phénylacétique correspondant, la condensation ne s'effectue pas.

Comme on le voit dans la formule chimique I, le dérivé de l'o-halogéno-phénylacétamide de formule I qui est utilisé dans l'invention présentée ici possède une structure d'amide d'une amine secondaire dans sa chaîne terminale, c'est-à-dire d'un amide tertiaire. Lorsque la structure de la chaîne terminale est d'un autre type que celle d'un amide d'amine secondaire, par exemple dans le cas où on utilise un

composé de formule générale I dans lequel l'un d'entre R₁ et R₂ est un atome d'hydrogène et l'autre est un groupe phényle substitué, une cyclisation intramoléculaire a lieu.

D'autre part, si l'on utilise de l'o-iodobenzonitrile ou de l'o-bromobenzonitrile à la place du dérivé N,N-disubstitué de l'o-halogéno-phénylacétamide de formule I, spécifié dans cette invention et condensé avec de la 2,6-dichloroaniline, l'o-(2,6-dichloroanilino)-benzonitrile correspondant de formule suivante:



ne se forme pas du tout.

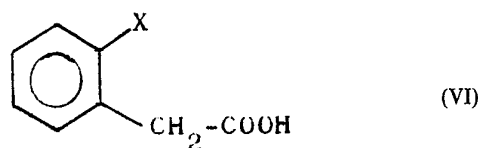
Lorsque l'halogène est différent de l'iode ou du brome, c'est-à-dire lorsque l'on utilise du N,N-diméthyl-o-chlorophénylacétamide à la place de l'o-bromophénylacétamide N,N-disubstitué ou de l'o-iodophénylacétamide N,N-disubstitué, on obtient le condensat désiré seulement avec un faible rendement.

Au vu de ce qui précède, la réaction de l'invention présentée ici est une réaction selon Ulmann prise dans son sens large, mais on ne peut pas déduire du produit de départ que cette réaction aura bien lieu, et donc on considère que la réaction de cette invention représente une réaction particulière.

On décrit maintenant des procédés variés de préparation des composés nouveaux de formule I.

Procédé A

Le nouveau o-halogéno-phénylacétamide N,N-disubstitué de formule I, qui est utilisé dans cette invention, est synthétisé en faisant réagir un acide o-halogéno-phénylacétique disponible dans le commerce, représenté par la formule générale VI suivante:



dans laquelle X est un atome d'iode ou de brome, avec du chlorure de thionyle pour former un chlorure d'acide, puis on fait réagir le chlorure d'acide ainsi formé, tel quel ou après élimination du chlorure de thionyle qui n'a pas réagi ou après distillation sous pression réduite, avec une amine représentée par la formule générale V suivante:



dans laquelle R₁ et R₂ sont définis comme ci-dessus.

La première réaction du procédé de préparation ci-dessus est effectuée en l'absence d'un solvant ou en présence d'un solvant inerte, cela à une température de réaction située entre environ 20 et environ 80°C et pendant 30 min à 10 h. Le rapport molaire acide halogéno-phénylacétique/chlorure de thionyle se situe dans le domaine d'environ 1/1 à environ 1/10.

La deuxième réaction est effectuée à une température située entre environ -5 et environ 50°C, cela durant entre 10 min et 10 h, dans un solvant organique tel que du dichlorométhane, du benzène, du toluène, du chloroforme, du tétrachlorure de carbone, du tétrachloroéthane ou du bisulfure de carbone en un volume de 3 à 10 fois

le volume des réactifs. Le rapport molaire chlorure d'acide/amine est situé dans le domaine d'environ 1/1 à environ 1/10.

L'amine de formule V utilisée dans la préparation du produit de départ est une amine secondaire ayant des groupes alkyles inférieurs comme substituants ou alors une amine hétérocyclique contenant au moins 2 atomes d'azote (au moins un des atomes d'azote peut être remplacé par un atome d'oxygène).

On entend ici par groupe alkyle inférieur un groupe alkyle linéaire ou ramifié qui contient entre 1 et 6 atomes de carbone. L'amine hétérocyclique contient de préférence jusqu'à 6 atomes de carbone.

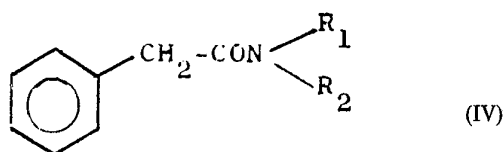
Comme amine de formule V, on peut mentionner la diéthylamine, la diméthylamine, la di-n-propylamine, la di-isopropylamine, la di-n-butylamine, la di-isobutylamine, la di-n-hexylamine, la di-isohexylamine, la méthyléthylamine, la méthylpropylamine, l'éthyl-n-butylamine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine et la pipérazine.

Lorsque l'on utilise une amine sous forme gazeuse, par exemple de la diméthylamine, on effectue la réaction en faisant passer un courant de l'amine gazeuse dans un solvant qui contient le chlorure d'acide.

Lorsque l'on utilise une amine liquide, on ajoute celle-ci goutte à goutte à un solvant contenant le chlorure d'acide. Cette réaction peut se dérouler en milieu aqueux. De manière plus spécifique, on ajoute goutte à goutte un solvant contenant entre 10 et 50% en poids de chlorure d'acide (par exemple une solution dans du benzène) à une solution aqueuse de diméthylamine contenant 10% en poids d'hydroxyde de potassium, cela sous violente agitation.

Procédé B

Le dérivé de l'o-halogénophénylacétamide N,N-disubstitué de formule I peut aussi être préparé en faisant réagir un corps de formule générale IV:



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, avec un halogène tel que du brome ou de l'iode, dans un solvant approprié. Le phénylacétamide N,N-disubstitué de formule IV est un produit facilement disponible dans le commerce. D'autre part, ce composé peut être synthétisé à partir de chlorure de phénylacétyle ou d'acide phénacétique, disponibles dans le commerce, de façon similaire à celle qui est décrite dans le procédé A pour la préparation du composé de formule I à partir d'acide o-halogénophénylacétique.

Dans ce procédé, l'halogénéation est effectuée en faisant réagir le dérivé de formule IV avec un halogène, cela dans un solvant approprié. On peut employer, comme solvant de l'eau, de l'eau contenant entre 5 et 50% d'un alcool et de l'eau contenant entre 50 et 50% d'acide acétique. On prend de préférence de l'eau. On utilise l'halogène en quantité de 1 à 10 mol/mol de dérivé de formule IV et de préférence entre 2 et 4 mol/mol de dérivé de formule IV. L'excès d'halogène peut être décomposé par de l'hydroxyde de sodium, du bisulfite de sodium ou d'autres produits similaires. La réaction est effectuée à une température située entre -5 et 50°C et de préférence entre 10 et 30°C . La réaction dure entre 2 et 48 h, et de préférence entre 6 et 12 h.

Lorsque l'halogène est du brome, le mélange réactionnel résultant contient comme composant principal environ 75% de composé o-bromé (o-bromophénylacétamide N,N-disubstitué) et environ 15% de composé p-bromé (p-bromophénylacétamide N,N-disubstitué) et environ 10% de la phénylacétamide N,N-disubstitué de départ. Le composé o-bromé désiré peut être purifié et isolé par distillation sous pression réduite.

On a découvert que la réactivité du composé o-bromé dans la réaction de condensation avec la 2,6-dichloroaniline est beaucoup plus élevée que celle du composé p-bromé. En d'autres termes, on a

découvert que même si le composé p-bromé et le produit de départ se trouvent dans le composé o-bromé, la condensation du composé o-bromé avec la 2,6-dichloroaniline n'est pas affectée, cela en supposant que l'on n'utilise pas toujours du composé o-bromé pur.

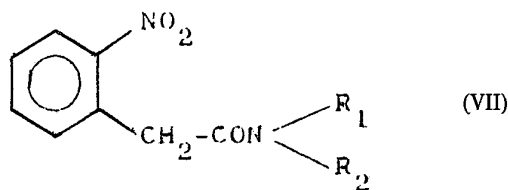
De manière plus spécifique, du fait que le composé o-bromé réagit rapidement dans la réaction de condensation, le composé p-bromé et l'autre composé restent dans le mélange réactionnel à leur état originel. Après l'achèvement de la réaction de condensation, on élimine la substance minérale par filtration et le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite; on obtient ainsi un cristal de l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide N,N-disubstitué désiré. Etant donné qu'habituellement le cristal est de très haute pureté, une recristallisation n'est pas nécessaire. Si on le désire, on peut effectuer une recristallisation dans un solvant tel que du méthanol.

Procédé C

L'o-halogénophénylacétamide N,N-disubstitué de formule I peut aussi être préparé en faisant réagir de l'acide o-nitrophénylacétique avec du chlorure de thionyle pour former le chlorure d'acide correspondant (étape i), puis on élimine l'excès de chlorure de thionyle qui n'a pas réagi et on fait réagir le chlorure d'acide avec une amine représentée par la formule générale V:



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, pour former un composé de formule générale VII:



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus, (étape ii), puis on réduit le groupe nitro dudit composé pour former un groupe amine (étape iii), on effectue la diazotation du composé aminé avec de l'acide nitreux et on fait réagir le composé diazoté avec de l'iodure ou du bromure de potassium.

L'étape i de la réaction est conduite dans les mêmes conditions que celles décrites dans le procédé ci-dessus de préparation du chlorure d'acide. De manière à améliorer la solubilité du composé de départ, on peut employer un solvant tel que du benzène (à l'état anhydre).

Dans l'étape ii, du fait que la réactivité du chlorure d'acide utilisé dans ce procédé vis-à-vis de l'amine est plus élevée que celle des chlorures d'acide utilisés dans les procédés ci-dessus, la réaction peut être conduite dans des conditions plus douces. De manière plus spécifique, la réaction peut être effectuée entre -5 et 10°C pendant de 10 min à 10 h dans un solvant tel que du benzène, du toluène, du xylène, du dichlorométhane, du chloroforme, du tétrachlorure de carbone ou du bisulfure de carbone selon un volume de 5 à 10 fois le volume des produits entrant dans la réaction. Le rapport molaire chlorure d'acide/amine varie entre 1/1 et 1/10. Le solvant du chlorure d'acide doit être à l'état anhydre.

Les amines de formule V mentionnées ci-dessus peuvent être utilisées à l'état anhydre ou contenant de l'eau.

Dans l'étape iii, la réduction est effectuée à température ambiante suivant la méthode utilisant un catalyseur qui peut être un mélange palladium/charbon actif en quantité de 1/100 à 1/50% en poids rapporté au composé nitré. La pression de réaction est située entre la pression atmosphérique et 150 atm, et le temps de réaction est dans l'intervalle de 30 min à 24 h. On peut utiliser comme solvant du méthanol, de l'éthanol, de l'acétate d'éthyle ou d'autres produits semblables, selon un volume de 5 à 20 fois le volume des produits entrant dans la réaction.

On peut employer n'importe quelle méthode de réduction à la place de la méthode ci-dessus.

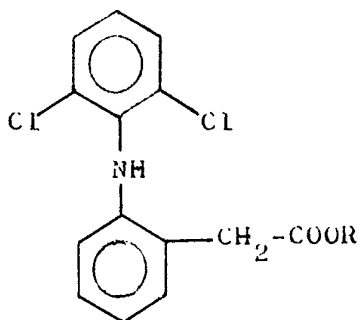
Le composé aminé ainsi obtenu, c'est-à-dire l'o-amino-phénylacétamide N,N-disubstitué, subit une diazotation selon des procédés habituels. Par exemple, la diazotation est effectuée en ajoutant une solution aqueuse d'acide nitreux selon une concentration d'environ 25% à une solution du composé aminé dans de l'H₂SO₄ à 20%, cela à une température de réaction située entre 0 et 5 °C et pendant une période de 1 à 6 h. Le rapport molaire acide nitreux/composé aminé se situe dans le domaine entre 1,1/1 et 2,0/1.

L'o-halogénophénylacétamide N,N-disubstitué peut être obtenu en faisant réagir le composé diazoté obtenu avec de l'iodure ou du bromure de potassium. Par exemple, la réaction est effectuée en ajoutant une solution aqueuse de bromure ou d'iodure de potassium au composé diazoté, cela pendant une période de 1 à 10 h, en maintenant la température de réaction en dessous de 5 °C. La quantité de bromure ou d'iodure de potassium utilisée est de 1,1 à 5,0 mol/mol de composé diazoté.

Comme cela ressort de la description ci-dessus, chaque procédé de préparation est avantageux du point de vue industriel du fait que le produit de départ est bon marché, le nombre d'étapes est petit, le rendement de chaque étape est élevé et la suite des opérations est simple.

Le dérivé d'amide de formule II est obtenu en effectuant la réaction de la première étape de cette invention.

Ce dérivé d'amide de formule II est très stable et il est caractérisé par le fait que le dérivé de formule II présente de bonnes propriétés de cristallisation, et donc que la purification peut être effectuée très facilement. De manière plus spécifique, le dérivé amide de formule générale II a un point de fusion beaucoup plus haut et de meilleures propriétés de cristallisation que l'ester d'acide organique représenté par la formule suivante:



et, le dérivé d'amide de formule (II) peut donc être purifié très simplement. Ces caractéristiques apportent de nombreux avantages à la deuxième étape.

2) Deuxième étape:

Lors de la deuxième étape, le dérivé N,N-disubstitué de l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide, de formule générale II, est hydrolysé avec un alcali de manière à obtenir le produit désiré (Diclofenac).

On utilise de préférence un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux. Du point de vue industriel, on prend de préférence de l'hydroxyde de sodium ou de potassium. L'alcali est utilisé en quantité d'au moins 1 mol et habituellement de 3 à 30 mol/mol du dérivé de l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide N,N-disubstitué.

Le solvant utilisé pour l'hydrolyse peut être par exemple des alcools inférieurs comme le méthanol, l'éthanol, le propanol et le butanol et des éthers comme le dioxane et le méthylcellosolve. Des mélanges aqueux contenant de tels solvants organiques selon un rapport donné peuvent aussi être employés. On prend de préférence un mélange d'eau et d'alcool inférieur. Le solvant est utilisé selon des volumes de 5 à 20 fois le volume des réactifs. L'hydrolyse est effectuée à une température comprise entre environ 50 et 200 °C, et de préférence entre 80 et 120 °C.

Lorsque l'on emploie un solvant à bas point d'ébullition, on effectue l'hydrolyse de préférence sous un reflux du solvant; lorsque

l'on utilise un solvant à haut point d'ébullition, l'hydrolyse est effectuée en maintenant la température entre 70 et 150 °C. L'hydrolyse est achevée après environ 2 à 50 h. La fin de la réaction est confirmée par la disparition de la tache du composé de formule II sur une chromatographie sur couche mince. Ainsi le composé désiré de cette invention est obtenu.

Un sel de sodium du Diclofenac est un solide blanc cristallin ayant un point de décomposition situé entre 280 et 285 °C, il présente d'excellentes propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, et il peut être largement utilisé comme remède de nombreuses maladies inflammatoires chroniques ou aiguës comme le rhumatisme articulaire chronique, l'arthrite déformante et le refroidissement commun.

L'invention présentée ici est maintenant décrite en détail dans les exemples suivants qui ne limitent en rien la portée de cette invention.

Exemple 1:

Préparation du N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide

Dans 100 ml de chlorure de thionyle, on dissout 72,0 g (0,275 mol) d'acide o-iodophénylacétique, la réaction étant conduite à une température interne de 50 °C, pendant 1 h sous agitation, et on chauffe le mélange à reflux pendant 30 min sous agitation. Après l'achèvement de la réaction, on enlève l'excès de chlorure de thionyle qui n'a pas réagi par distillation sous pression réduite. Puis on ajoute 30 ml de benzène anhydre au résidu et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite à une température interne de 40 °C. Le résidu est ensuite dissous dans 200 ml de dichlorométhane anhydre et on ajoute goutte à goutte cette solution à 54,5 ml d'une solution aqueuse à 50% de diméthylamine, cela sous agitation et à une température intérieure de 5 à 10 °C sur une période de 20 min. On agite le mélange réactionnel pendant 1 h pour achever la réaction, puis on ajoute 400 ml d'eau au mélange réactionnel, on brasse violemment le mélange et on laisse reposer pour obtenir une séparation des phases. La couche organique est lavée deux fois avec des portions de 100 ml chacune d'une solution à 10% d'acide chlorhydrique dans l'eau, d'une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis on la sèche sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est éliminé sous pression réduite et on soumet le résidu à une distillation sous pression réduite pour obtenir 75,5 g d'un produit huileux jaune (qui se solidifie pendant le refroidissement) et qui possède un point d'ébullition entre 140 et 142 °C sous 0,6 mmHg. Le rendement est de 95%.

Analyse:

Calculé: H 4,19 C 41,54 N 4,84%

Trouvé: H 4,31 C 41,42 N 4,62%

Absorption infrarouge: ν_{CO} : 1640 cm^{-1}

Exemple 2:

Préparation du N,N-diéthyl-o-iodophénylacétamide

On répète le procédé de l'exemple 1, à l'exception du fait que l'on utilise une solution de 51,1 g de diéthylamine dans 200 ml de dichlorométhane anhydre au lieu d'une solution de diméthylamine, pour obtenir le N,N-diéthyl-o-iodophénylacétamide sous la forme d'un produit jaune ayant un point d'ébullition entre 148 et 149 °C, sous 1 mmHg, avec un rendement de 96%.

Analyse pour C₁₂H₁₆NOI:

Calculé: C 45,21 H 5,27 N 4,61%

Trouvé: C 45,44 H 5,09 N 4,42%

Spectre d'absorption infrarouge: ν_{CO} : 1640 cm^{-1}

Exemple 3:

Préparation du N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide

A 10 g (0,038 mol) d'acide o-iodophénylacétique, on ajoute 50 ml d'une solution contenant 5,7 g (0,048 mol) de chlorure de thionyle

dans du benzène anhydre, puis on chauffe le mélange sous reflux pendant 2 h avec agitation. On enlève ensuite le solvant et le chlorure de thionyle qui n'a pas réagi par distillation sous pression réduite en dessous de 40°C, et on soumet le résidu à une autre distillation sous pression réduite de façon à obtenir 9,6 g de chlorure d'o-iodophénylacétyle sous forme d'une huile jaune claire ayant un point d'ébullition entre 153 et 156°C sous 8 mmHg, avec un rendement de 90%.

On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 7 g (0,025 mol) de chlorure d'o-iodophénylacétyle dans 25 ml de benzène anhydre à une solution aqueuse à 50% de 5,6 g (0,062 mol) de diméthylamine à une température comprise entre 0 et 5°C sous violente agitation. Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min et on sépare la couche organique, on la lave avec de l'eau, avec une solution à 10% d'acide chlorhydrique puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et finalement on la sèche sur du sulfate de magnésium.

Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est soumis à une autre distillation sous pression réduite pour donner 6,3 g d'un produit huileux jaune pâle ayant un point d'ébullition situé entre 142 et 145°C sous 0,6 mmHg avec un rendement de 87,5%.

A partir des résultats de l'analyse spectrale infrarouge, on a découvert que le produit est le même que le N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 4:

De la même manière que celle décrite dans l'exemple 1, on obtient du N,N-di-n-propyl-o-iodophénylacétamide ayant un point d'ébullition situé entre 153 et 154°C sous 0,4 mmHg, avec un rendement de 94%.

Analyse pour $C_{14}H_{20}NOI$:

Calculé: C 48,71 H 5,84 N 4,06%

Trouvé: C 48,53 H 5,96 N 4,25%

Spectre d'absorption infrarouge: ν_{CO} : 1640 cm^{-1}

Exemple 5:

De la même manière que celle décrite dans l'exemple 1, on obtient du N,N-di-n-butyl-o-iodophénylacétamide ayant un point d'ébullition situé entre 176 et 177°C sous 0,3 mmHg, avec un rendement de 97%.

Analyse pour $C_{16}H_{24}NOI$:

Calculé: C 51,48 H 6,48 N 3,75%

Trouvé: C 51,35 H 6,67 N 3,54%

Spectre d'absorption infrarouge: ν_{CO} : 1640 cm^{-1}

Exemple 6:

De la même manière que celle décrite dans l'exemple 1, on obtient du N,N-di-n-hexyl-o-iodophénylacétamide ayant un point d'ébullition situé entre 204 et 205°C sous 0,25 mmHg, avec un rendement de 90%.

Analyse pour $C_{20}H_{32}NOI$:

Calculé: C 55,94 H 7,51 N 3,26%

Trouvé: C 55,78 H 7,73 N 3,27%

Spectre d'absorption infrarouge ν_{CO} : 1641 cm^{-1}

Exemple 7:

a) Préparation du N,N-diméthyl-o-nitrophénylacétamide

Dans une solution de 15 ml de chlorure de thionyle dans 50 ml de benzène anhydre, on dissout 18,1 g (0,1 mol) d'acide o-nitrophénylacétique et on chauffe la solution à reflux pendant 2 h avec agitation. Après l'achèvement de la réaction, on élimine le solvant et le chlorure de thionyle qui n'a pas réagi par distillation sous pression réduite en dessous de 40°C. Puis on ajoute au résidu 50 ml de benzène anhydre

et la solution résultante est distillée sous pression réduite en dessous de 40°C. Puis on ajoute au résidu 100 ml de benzène anhydre et on fait passer un courant gazeux de diméthylamine dans la solution en quantité de 0,25 mol, cela avec agitation et à une température située en dessous de 5°C. On brasse le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 h et on ajoute alors 100 ml d'eau et on agite à nouveau le mélange. On sépare la couche organique, on la lave avec une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique, avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10% puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et finalement on la sèche avec du sel de Glauber. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et on soumet le résidu à une autre distillation sous pression réduite pour obtenir 17,1 g d'un produit huileux jaunâtre ayant un point d'ébullition situé entre 150 et 160°C sous 0,4 mmHg. Le rendement est de 89%.

b) Préparation du N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide

On charge un autoclave de 100 ml de contenance avec 5,0 g (0,026 mol) de N,N-diméthyl-o-nitrophénylacétamide, 0,5 g de palladium à 10% sur charbon actif et 50 ml d'éthanol à 95%, puis on effectue la réduction catalytique à la pression initiale de 100 atm à température ambiante. La quantité calculée d'hydrogène est consommée en 3 h environ. Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration. Lors de l'élimination du solvant sous pression réduite, on obtient un composé aminé dont le groupe nitro a été converti en un groupe amino de manière quantitative, cela sous la forme d'un cristal jaune clair ayant un point de fusion situé entre 68 et 70°C (après recristallisation dans du méthanol). Le composé aminé ainsi obtenu (4,1 g) est versé dans 17 ml d'une solution d' H_2SO_4 à 20% et on abaisse la température jusqu'à 0 à 5°C. On ajoute goutte à goutte une solution qui est à la même température de 2,1 g (0,031 mol) d'acide nitreux dans 4 ml d'eau, cela sur une période de 30 min. Puis on ajoute goutte à goutte une solution de 5,2 g d'iodure de potassium dans 7 ml d'eau à une température située en dessous de 5°C pendant une période de 30 min, et on agite le mélange pendant 1 h à température ambiante. Après l'achèvement de la réaction, le produit huileux qui a précipité est extrait 3 fois avec 50 ml de benzène et les extraits benzéniques combinés sont lavés avec une solution aqueuse d'hypochlorite à 10% puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, et finalement on les sèche avec du sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et on soumet le résidu à une autre distillation sous pression réduite pour obtenir 4,5 g d'un produit huileux jaune clair ayant un point d'ébullition situé entre 140 et 145°C sous 0,6 mmHg, avec un rendement de 62%. A partir des résultats de l'analyse spectrale d'absorption infrarouge et de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse, on a découvert que le produit huileux ainsi obtenu est identique au N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide obtenu dans l'exemple 1.

Exemple 8:

Préparation du N,N-diméthyl-o-bromophénylacétamide:

i) chlorure d'o-bromophénylacétyle

On chauffe à reflux pendant 3 h un mélange de 21 g (0,098 mol) d'acide o-bromophénylacétique et de 23,5 g (0,198 mol) de chlorure de thionyle dans 100 ml de benzène anhydre. Après l'achèvement de la réaction, on élimine le benzène et le chlorure de thionyle qui n'a pas réagi par distillation sous pression réduite, de façon que le chlorure de thionyle qui n'a pas réagi soit éliminé de manière aussi complète que possible.

On soumet ensuite le résidu à une distillation sous pression réduite pour obtenir 21 g d'un produit huileux jaune clair ayant un point d'ébullition situé entre 98 et 99°C sous 0,6 mmHg. Le rendement est de 91,86%.

ii) N,N-diméthyl-o-bromophénylacétamide

On ajoute goutte à goutte une solution de 21 g (0,0897 mol) de chlorure d'o-bromophényle, purifié par distillation, dans 100 ml de

benzène anhydre, à 50 ml d'un mélange de benzène et d'une solution aqueuse de diméthylamine à 50%, cela à une température située entre 5 et 20° C et sous violente agitation. Après l'achèvement de la réaction, on sépare la couche organique et on la lave avec une solution d'HCl à 10%, avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% et avec une solution saturée de chlorure de sodium.

Après séchage avec du sulfate de magnésium, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on soumet le résidu à une autre distillation sous pression réduite pour obtenir 21 g d'un produit huileux jaune clair (qui se solidifie au refroidissement) et qui possède un point d'ébullition situé entre 132 et 135° C sous 0,4 mmHg. Le rendement est de 96,7%.

Analyse pour C₁₀H₁₂NOBr:

Calculé: C 49,61 H 4,96 N 5,78%

Trouvé: C 49,83 H 4,71 N 5,57%

iii) *N,N*-diméthyl-*o*-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide

On chauffe à reflux pendant 48 h sous agitation un mélange de 80 ml de xylène (ayant un point d'ébullition situé entre 138 et 141° C), 8,5 g (0,0525 mol) de 2,6-dichloroaniline, 5,2 g (0,0215 mol) de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide, 5,0 g (0,0357 mol) de carbonate de potassium, 1,0 g d'iodure cuivreux et 2,0 g d'iodure de sodium, cela en séparant continuellement l'eau qui se forme au cours de la réaction.

Après achèvement de la réaction, on traite le mélange réactionnel avec du charbon actif pendant qu'il est encore chaud, puis on concentre le filtrat. Le résidu ainsi obtenu est mélangé à de l'alcool méthylique et les cristaux qui précipitent durant le refroidissement sont récupérés par filtration, lavés avec de l'alcool méthylique et séchés.

On soumet le filtrat à une distillation sous pression réduite pour récupérer la 2,6-dichloroaniline qui a un point d'ébullition de 80 à 82° C. De l'alcool méthylique est ajouté au résidu et les cristaux qui précipitent pendant le refroidissement sont récupérés par filtration et combinés au précipité obtenu ci-dessus, ce qui donne 5,7 g de cristaux rose clair. Le rendement est de 82,1%. Par recristallisation dans du benzène, on obtient un prisme rose pâle ayant un point de fusion situé entre 158 et 160° C.

A partir des résultats de l'analyse du spectre d'absorption infrarouge, de l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire et de la chromatographie en phase gazeuse, on a déterminé que le cristal ainsi obtenu est bien du *N,N*-diméthyl-*o*-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide.

Exemple 9:

i) *N,N*-diméthylphénylacétamide

Dans 204 ml de benzène anhydre, on dissout 77,5 g (0,5 mol) de chlorure de phénylacétyle du commerce et on ajoute goutte à goutte cette solution à une solution aqueuse à 50% de 180 g (2,0 mol) de diméthylamine, 50 g de glace et 100 ml de benzène à une température de 5 à 25° C. Après achèvement de l'addition, on agite le mélange pendant 1 h à la même température. Après l'achèvement de la réaction, on sépare la couche de benzène et la couche aqueuse est extraite deux fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle.

Les extraits réunis sont lavés deux fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis ils sont séchés avec du sulfate de magnésium et le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu est soumis à une autre distillation sous pression réduite pour donner 74,3 g d'une huile incolore (qui se solidifie pendant le refroidissement) et dont le point d'ébullition est de 110 à 112° C sous 0,4 mmHg. Le rendement est de 91%.

ii) bromuration du *N,N*-diméthylphénylacétamide

On dissout dans 190 ml d'eau 19 g (0,117 mol) de *N,N*-diméthylphénylacétamide (cet amide est soluble dans l'eau). On ajoute ensuite à cette solution 37,3 g (0,233 mol) de Br₂, goutte à goutte, cela à une

température située entre 15 et 20° C et sur une période de 10 min, puis on brasse le mélange pendant 12 h. Puis, à la même température, on ajoute goutte à goutte 18,7 g (0,117 mol) de Br₂ au mélange sur une période de 10 min et on brasse ensuite le mélange pendant 6 h. Après l'achèvement de la réaction, on ajoute du bisulfite de sodium au mélange réactionnel et on agite le mélange, ce qui provoque la précipitation d'un produit huileux qui change de couleur et qui passe de rouge à jaune clair.

On ajoute ensuite 50 ml de trichlorométhane au mélange réactionnel, on sépare la couche de trichlorométhane et on extrait la couche aqueuse deux fois avec du trichlorométhane. Les extraits de trichlorométhane réunis sont lavés avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis ils sont séchés avec du sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé par distillation et on soumet le résidu à une distillation sous pression réduite pour obtenir 28,5 g d'un produit huileux jaune qui a un point d'ébullition situé entre 190 et 197° C sous 18 mmHg.

En comparant les résultats de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse du produit obtenu avec ceux des substances standards (le *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide, le *N,N*-diméthyl-*p*-bromophénylacétamide et le *N,N*-diméthylphénylacétamide de départ), on a constaté que le produit obtenu est un mélange de 69,83% de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide, de 16,52% de *N,N*-diméthyl-*p*-bromophénylacétamide et de 13,64% de *N,N*-diméthylphénylacétamide.

Le produit obtenu contient donc 19,88 g de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide désiré; le rendement est de 70,5%.

iii) *N,N*-diméthyl-*o*-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide

On chauffe à reflux pendant 6 h et avec agitation un mélange composé de 1400 ml de xylène (ayant un point d'ébullition de 138-141° C), 200 g du produit de départ obtenu de la même manière que celle qui est décrite sous ii dans l'exemple 9 (contenant 69% de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide, 30,2% de *N,N*-diméthyl-*p*-bromophénylacétamide et 0,1% de *N,N*-diméthylphénylacétamide), 218 g (1,346 mol) de 2,6-dichloroaniline, 80 g (0,571 mol) de carbonate de potassium, 20 g de poudre de cuivre, 10 g d'iodure cuivreux en poudre et 10 g d'iodure de sodium, en éliminant continuellement l'eau formée par la réaction. Après l'achèvement de la réaction, on traite le mélange réactionnel avec du charbon actif pendant qu'il est encore très chaud. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et les cristaux qui précipitent sont recueillis par filtration sous vide.

Les cristaux récupérés par filtration sont suffisamment lavés avec du xylène pour donner 123,7 g de cristaux rose clair de même composition que le *N,N*-diméthyl-*o*-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide obtenu sous iii dans l'exemple 8. Le rendement est de 67,2%. Le filtrat est soumis à une distillation sous pression réduite pour donner 124 g (la récupération étant de 85% de la valeur théorique) de 2,6-dichloroaniline ayant un point d'ébullition de 85 à 87° C sous 0,6 mmHg et 66,5 g d'un produit huileux légèrement coloré ayant un point d'ébullition de 140 à 160° C sous 0,6 mmHg. A partir des résultats de chromatographie gazeuse, on a découvert que ce produit huileux est un mélange contenant 41,2% de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide, 55,2% de *N,N*-diméthyl-*p*-bromophénylacétamide et 3,6% de *N,N*-diméthylphénylacétamide.

On a donc confirmé que 27,4 g (19,9%) de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide de départ sont récupérés dans ce produit huileux à partir des 138 g totaux de *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide de départ. Si l'on tient compte, dans les calculs du *N,N*-diméthyl-*o*-bromophénylacétamide récupéré, on voit que le rendement en *N,N*-diméthyl-*o*-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide désiré est de 83,9%.

Exemple 10:

i) On chauffe à reflux pendant 48 h avec agitation un mélange de 11 g (0,0333 mol) d'*o*-iodophénylacétomorpholide ayant un point de fusion situé entre 92 et 93° C, 5,94 g (0,0367 mol) de 2,6-dichloro-

aniline, 5,14 g (0,0367 mol) de carbonate de potassium anhydre, 2,5 g de poudre de cuivre, 2,5 g d'iodure cuivreux et 160 ml de xylène ayant un point d'ébullition situé entre 138 et 141°C, en éliminant constamment l'eau qui se forme au cours de la réaction. Après l'achèvement de la réaction, on élimine les parties insolubles par filtration alors que le mélange réactionnel est encore chaud, et on traite le filtrat avec du charbon actif.

Puis le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et on ajoute 5 ml de méthanol au résidu, et le précipité formé est recueilli par filtration sous vide. Les cristaux récupérés sont recristallisés dans du méthanol pour donner 11 g d'aiguilles incolores d'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétomorpholide ayant un point de fusion situé entre 75 et 77°C (après recristallisation dans le méthanol). Le rendement est de 90,4%.

Analyse pour C₁₈H₁₈N₂O₂Cl₂:

Calculé: H 4,97 C 59,19 N 7,67%

Trouvé: H 4,72 C 59,02 N 7,78%

Spectre d'absorption infrarouge: 3250 cm⁻¹ (νNH), 1640 cm⁻¹ (νCO)

ii) On chauffe à reflux pendant 6 h avec agitation 5,0 g du condensat obtenu sous i et 1,0 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 50 ml de n-butanol. Après l'achèvement de la réaction, on élimine la plus grande partie du solvant par distillation sous pression réduite. On mélange le résidu avec 50 ml d'eau et on soumet la solution à une distillation sous pression réduite, cette opération étant répétée deux fois, de façon que le n-butanol utilisé comme solvant soit éliminé le plus possible. Les cristaux obtenus sont recristallisés dans de l'eau et on les traite avec du charbon actif de façon à obtenir 3,8 g d'un dépôt incolore ayant un point de décomposition situé entre 283 et 285°C. Le rendement est de 87%. A partir des résultats de l'analyse par spectre d'absorption infrarouge, de spectre de résonance magnétique nucléaire et de l'analyse élémentaire, on a découvert que les cristaux ainsi obtenus étaient de l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium.

Exemple 11:

On fait réagir pendant 96 h dans 100 ml de xylène le mélange composé de 3,5 g (0,0123 mol) d'o-bromophénylacétomorpholide ayant un point d'ébullition de 180 à 181°C sous 0,4 mmHg et un point de fusion de 82 à 84°C, 4,0 g (0,0247 mol) de 2,6-dichloroaniline, 2,0 g (0,0143 mol) de carbonate de potassium anhydre, 0,5 g de cuivre en poudre, 0,5 g de bromure cuivreux et 1,0 g d'iodure de sodium. Après l'achèvement de la réaction, le traitement suivant est effectué comme dans l'exemple 10 de façon à obtenir 3,73 g de cristaux ayant un point de fusion situé entre 75 et 77°C (après recristallisation dans du méthanol), qui sont identiques à l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétomorpholide obtenu dans l'exemple 10. Le rendement est de 83%.

Exemple 12:

i) Un mélange de 4 g (0,0122 mol) d'o-iodophénylacétopyrrolidide ayant un point d'ébullition de 170 à 171°C sous 0,3 mmHg, 2,2 g (0,0136 mol) de 2,6-dichloroaniline, 1,85 g (0,0132 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,0 g de cuivre en poudre et 1,0 g d'iodure cuivreux est agité dans 100 ml de xylène sous reflux pendant 48 h, alors que l'eau formée par la réaction est continuellement éliminée.

Après l'achèvement de la réaction, les substances insolubles sont éliminées par filtration alors que le mélange réactionnel est encore très chaud, et on traite le filtrat avec du charbon actif. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite, cela trois fois, et on soumet le résidu à une chromatographie sur colonne en utilisant du gel de silice et du benzène. La 2,6-dichloroaniline qui n'a pas réagi est récupérée dans la première fraction et on récupère l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétopyrrolidide désiré dans la seconde fraction. Par recristallisation dans du méthanol, on obtient 4,21 g d'aiguilles incolores ayant un point de fusion de 119 à 121°C (après recristallisation dans le benzène). Le rendement est de 95,1%.

Analyse pour C₁₉H₂₀Cl₂N₂O:

Calculé: H 5,55 C 62,82 N 7,71%

Trouvé: H 5,47 C 62,97 N 7,66%

Spectre d'absorption infrarouge: 3210 cm⁻¹ (νNH), 1615 cm⁻¹ (νCO)

ii) On chauffe un mélange de 5,0 g de condensat obtenu sous i ci-dessus, 2,0 g d'hydroxyde de sodium et 50 ml de n-butanol, cela en agitant pendant 10 h, le post-traitement étant effectué de la même manière que celle décrite sous ii dans l'exemple 10 pour obtenir l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium.

Exemple 13:

i) On fait réagir pendant 94 h, dans 85 ml de xylène, un mélange composé de 5,6 g (0,0199 mol) d'o-bromophénylacétopyrrolidide ayant un point d'ébullition situé entre 201 et 202°C sous 1 mmHg, 4,1 g (0,0253 mol) de 2,6-dichloroaniline, 3,2 g (0,0229 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,5 g de cuivre en poudre, 1,5 g de bromure cuivreux et 2,0 g d'iodure de sodium, et le post-traitement est effectué de la même manière que celle décrite sous i dans l'exemple 12, de façon à obtenir 4,1 g de o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétopyrrolidide. Le rendement est de 56%.

ii) On chauffe un mélange de 5,0 g de condensat obtenu dans i ci-dessus et de 2,0 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 50 ml de n-butanol, cela en agitant pendant 10 h. Le traitement ultérieur est effectué de la même manière que celle décrite sous ii dans l'exemple 10 de façon à obtenir l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium désiré.

Exemple 14:

i) On chauffe à reflux avec agitation pendant 22 h un mélange de 4,3 g (0,0137 mol) d'o-iodophénylacétopyrrolidide ayant un point d'ébullition entre 170 et 171°C sous 0,3 mmHg, 4,5 g (0,0278 mol) de 2,6-dichloroaniline, 2,11 g (0,0151 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,0 g de poudre de cuivre et 1,0 g d'iodure cuivreux, cela dans 100 ml de xylène et en éliminant continuellement l'eau formée au cours de la réaction. Le traitement ultérieur est effectué de la même manière que celle décrite sous i dans l'exemple 12, de façon à obtenir 4,2 g d'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétopyrrolidide sous la forme d'aiguilles incolores ayant un point de fusion situé entre 124 et 125°C (après recristallisation dans l'acétate d'éthyle). Le rendement est de 87,9%.

Analyse pour C₁₈H₁₈OCl₂:

Calculé: C 61,90 H 5,19 N 8,02%

Trouvé: C 61,64 H 5,08 N 8,01%

Spectre d'absorption infrarouge: 3170 cm⁻¹ (νNH), 1620 cm⁻¹ (νCO)

ii) On chauffe en agitant un mélange de 5,0 g de condensat obtenu dans i ci-dessus et 2,0 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 50 ml de n-butanol, cela pendant 10 h. Le traitement suivant est effectué de la même manière que celle qui est décrite sous ii dans l'exemple 10 de façon à obtenir l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium.

Exemple 15:

i) On fait réagir dans 85 ml de xylène pendant 92 h le mélange composé de 5,4 g (0,02 mol) d'o-bromophénylacétopyrrolidide ayant un point d'ébullition de 170 à 171°C, 4,1 g (0,025 mol) de 2,6-dichloroaniline, 3,2 g (0,023 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,5 g de poudre de cuivre et 1,5 g de bromure cuivreux pour obtenir 4,5 g d'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétopyrrolidide. Le rendement est de 62%.

ii) On chauffe en agitant pendant 10 h un mélange de 5,0 g de condensat obtenu dans i ci-dessus et de 2,0 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml de n-butanol. Le traitement suivant est effectué de la même manière que celle décrite sous ii dans l'exemple 10, de façon à obtenir l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium.

Exemple 16:

i) On fait réagir pendant 45 h un mélange de 3,5 g (0,0095 mol) de N,N-di-n-butyl-o-iodophénylacétamide, 1,70 g (0,0105 mol) de 2,6-dichloroaniline, 1,46 g (0,0104 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,0 g de cuivre en poudre et 1,0 g d'iode cuivreux dans 53 ml de xylène.

Après l'achèvement de la réaction, le traitement suivant est effectué de la même manière que celle de l'exemple 12, de façon à obtenir 3,14 g de N,N-di-n-butyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide sous la forme d'aiguilles incolores ayant un point de fusion situé entre 66 et 68°C (après recristallisation dans du méthanol).

Analyse pour $C_{22}H_{28}N_2OCl_2$:

Calculé: H 6,93 C 64,86 N 6,88%

Trouvé: H 6,92 C 64,62 N 6,79%

Spectre d'absorption infrarouge: 3270 cm^{-1} (ν NH), 1630 cm^{-1} (ν CO)

ii) On chauffe pendant 10 h avec agitation un mélange composé de 5,0 g de condensat obtenu dans i ci-dessus et de 2,0 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml de n-butanol. Le traitement suivant est effectué de la même manière que celle qui est décrite sous ii dans l'exemple 10 de façon à obtenir l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate désiré.

Exemple 17:

i) On fait réagir pendant 28 h un mélange fait de 4,1 g (0,012 mol) de N,N-di-n-propyl-o-iodophénylacétamide, 4,0 g (0,024 mol) de 2,6-dichloroaniline, 1,85 g (0,0132 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,0 g de cuivre en poudre et 1,0 g d'iode cuivreux dans 100 ml de xylène.

Après l'achèvement de la réaction, le traitement suivant est effectué de la même manière que celle de l'exemple 12 de façon à obtenir 3,92 g de N,N-dipropyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide sous la forme d'aiguilles incolores ayant un point de fusion situé entre 84 et 86°C (après recristallisation dans du méthanol). Le rendement est de 86,3%.

Analyse pour $C_{26}H_{34}N_2OCl_2$:

Calculé: H 6,38 C 63,33 N 7,38%

Trouvé: H 6,35 C 63,06 N 7,38%

Spectre d'absorption infrarouge: 3270 cm^{-1} (ν NH), 1630 cm^{-1} (ν CO)

ii) Un mélange de 5,0 g de condensat obtenu dans i ci-dessus et de 2,0 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml de n-butanol est chauffé pendant 10 h sous agitation. Le traitement ultérieur est effectué de la même manière que celle qui est décrite sous ii dans l'exemple 10 de façon à obtenir l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium.

Exemple 18:**i) Préparation du N,N-diméthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide**

On chauffe à reflux avec agitation, pendant 118 h le mélange composé de 4,33 g (0,015 mol) de N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide, 5,03 g (0,031 mol) de 2,6-dichloroaniline, 1,62 g (0,0157 mol) de carbonate de potassium anhydre, 0,5 g de poudre de cuivre et 0,2 g d'iode cuivreux dissous dans 60 ml de toluène, alors que l'eau qui se forme au cours de la réaction est éliminée continuellement. Après l'achèvement de la réaction, on élimine par filtration les substances insolubles pendant que le mélange réactionnel est encore très chaud et on traite le filtrat avec du charbon actif. Le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et on ajoute 10 ml de méthanol au résidu, puis le précipité qui s'est formé est recueilli par filtration sous vide. Par recristallisation dans du benzène, on obtient 4,2 g d'aiguilles incolores qui ont un point de fusion situé entre 156 et 158°C. Le rendement est de 86,4%.

Analyse pour:

Calculé: C 59,72 H 4,92 N 8,76%

Trouvé: C 59,46 H 4,99 N 8,76%

Spectre d'absorption infrarouge: 3120 cm^{-1} (ν NH), 1620 cm^{-1} (ν CO)

La solution de méthanol (le filtrat) est combinée avec la solution restante de la recristallisation et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On passe le résidu sur une colonne de chromatographie contenant du gel de silice et on effectue l'élué avec du benzène. La 2,6-dichloroaniline qui n'a pas réagi est récupérée dans la première fraction; on obtient 0,45 g (9,3%) de N,N-diméthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide sous forme de cristaux incolores dans la deuxième fraction, et 0,012 g (2,7%) de la N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide de départ dans la troisième fraction. Lorsque l'on effectue les calculs en tenant compte de la quantité (2,7%) de produit de départ récupérée, on trouve un rendement de 98,4% en produit désiré.

ii) Préparation de l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium

On chauffe pendant 5 h un mélange de 1,0 g de N,N-diméthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide, 2,0 g d'hydroxyde de sodium et 15 ml d'éthanol, cela avec agitation.

Après l'achèvement de la réaction, on élimine le solvant sous pression réduite. Puis on ajoute 10 ml d'eau aux cristaux restants et on dissout ces cristaux par chauffage. On refroidit ensuite la solution à 5°C et les cristaux qui précipitent sont recueillis par filtration sous vide. Les cristaux sont recristallisés dans 15 ml d'eau et on effectue un traitement au charbon actif. On obtient ainsi un dépôt incolore (0,94 g) ayant un point de décomposition situé entre 283 et 285°C. Le rendement est de 95,7%. Le rendement total en o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium produit par les étapes i et ii est de 94,2%.

Exemple 19:**i) Préparation du N,N-diméthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide**

Dans 50 ml de toluène anhydre, on met en suspension 0,6 g d'hydruure de sodium (contenant 50% d'huile minérale), et 3,24 g de 2,6-dichloroaniline sont versés dans cette suspension en agitant et à une température inférieure à 10°C. Puis on chauffe le mélange à 50°C et on le brasse pendant 1 h. Puis on ajoute 2,88 g de N,N-diméthyl-o-iodophénylacétamide, 0,4 g de cuivre en poudre et 0,2 g d'iode cuivreux, et le mélange est brassé sous reflux pendant 24 h. Après l'achèvement de la réaction, on élimine les substances insolubles par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. Puis on ajoute 5 ml de méthanol au résidu et on refroidit le mélange. On récupère les cristaux formés par filtration. Une recristallisation dans le benzène donne 1,8 g d'un prisme incolore ayant un point de fusion situé entre 156 et 158°C. Le rendement est de 55,7%. A partir des résultats de l'analyse par spectre d'absorption infrarouge et d'autres tests, on a découvert que le cristal est identique au N,N-diméthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide.

ii) Préparation de l'acide o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétique

A 40 ml d'une solution à 15% d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol, on ajoute 1,7 g de N,N-diméthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide et on brasse le mélange sous reflux pendant 4 h. Après l'achèvement de la réaction, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute 30 ml d'eau au résidu. On acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique, cela à une température inférieure à 5°C. Les cristaux qui précipitent sont recueillis par filtration sous vide, lavés avec de l'eau et séchés. Par recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient 1,45 g de cristaux incolores ayant un point de fusion situé entre 158 et 160°C. Le rendement est de 92,9%.

*Exemple 20:**i) Préparation du N,N-diéthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide*

On fait réagir pendant 24 h un mélange de 6,0 g (0,019 mol) de N,N-diéthyl-o-iodophénylacétamide, 3,38 g (0,021 mol) de 2,6-dichloroaniline, 2,93 g (0,021 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,0 g de cuivre en poudre et 1,0 g d'iodure cuivreux dans 85 ml de xylène, pour obtenir 5,46 g d'aiguilles incolores ayant un point de fusion situé entre 99 et 101°C. Le rendement est de 81,4%.

Analyse pour C₁₈H₂₀Cl₂N₂O:

Calculé: C 61,55 H 5,78 N 7,97%

Trouvé: C 61,81 H 5,72 N 8,03%

Spectre d'absorption infrarouge: 3250 cm⁻¹ (νNH), 1630 cm⁻¹ (νCO)

ii) Un mélange de 5,0 g de condensat obtenu dans i ci-dessus et de 2,0 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 50 ml de n-butanol est chauffé et agité pendant 10 h. Le traitement suivant est effectué de la même manière que celle qui est décrite sous ii dans l'exemple 10, de façon à obtenir de l'o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétate de sodium.

*Exemple 21:**Préparation de la N-méthyl-N-[o-(2,6-dichloroanilino)phénylacéto]-pipéridine*

On fait réagir pendant 96 h un mélange composé de 5,94 g (0,02 mol) de N-méthyl-N'-(o-bromophénylacéto)pipéridine, 3,2 g (0,020 mol) de 2,6-dichloroaniline, 3,2 g (0,022 mol) de carbonate de potassium anhydre, 1,6 g de bromure cuivreux et 1,6 g de cuivre en poudre dissous dans 85 ml de xylène, pour obtenir 2,5 g d'aiguilles incolores ayant un point de fusion situé entre 111 et 112°C. Le rendement est de 33%.

Analyse pour C₁₉H₂₁N₂OCl₂:

Calculé: C 60,33 H 5,60 N 11,10%

Trouvé: C 60,58 H 5,50 N 11,14%

Spectre d'absorption infrarouge: 3200 cm⁻¹ (νNH), 1620 cm⁻¹ (νCO)

*Exemple 22:**Préparation du N-benzyl-N-méthyl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide*

On fait réagir pendant 72 h un mélange fait de 10,0 g (0,031 mol) de N-benzyl-N-méthyl-o-bromophénylacétamide ayant un point d'ébullition situé entre 202 et 203°C sous 0,5 mmHg, 6,1 g

(0,037 mol) de 2,6-dichloroaniline, 5,2 g (0,037 mol) de carbonate de potassium anhydre, 2,6 g de bromure cuivreux et 2,6 g de poudre de cuivre dissous dans 150 ml de xylène, pour obtenir 7,5 g d'aiguilles incolores ayant un point de fusion situé entre 85 et 86°C. Le rendement est de 56,0%.

Analyse pour C₂₂H₂₀N₂OCl₂:

Calculé: C 66,16 H 5,01 N 7,02%

Trouvé: C 66,21 H 5,18 N 6,88%

Spectre d'absorption infrarouge: 3200 cm⁻¹ (νNH), 1625 cm⁻¹ (νCO)

*Exemple 23:**Préparation du N-éthyl-N-phényl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide*

On fait réagir de la même manière que celle décrite dans l'exemple 22 un mélange de 6,36 g (0,02 mol) de N-éthyl-N-phényl(o-bromophényl)acétamide ayant un point d'ébullition entre 185 et 191°C sous 2 mmHg, 6,48 g (0,04 mol) de 2,6-dichloroaniline, 3,0 g (0,02 mol) de carbonate de potassium anhydre, 2,0 g de poudre de cuivre et 2,0 g de bromure cuivreux dans 100 ml de xylène, de façon à obtenir 6,1 g de prismes incolores ayant un point de fusion de 121 à 123°C. Le rendement est de 77,4%.

Analyse pour C₂₂H₂₀N₂OCl₂:

Calculé: C 66,17 H 5,01 N 7,02%

Trouvé: C 66,31 H 5,24 N 6,95%

Spectre d'absorption infrarouge: 3200 cm⁻¹ (νNH), 1640 cm⁻¹ (νCO)

Exemple 24: Préparation du N-méthyl-N-phényl-o-(2,6-dichloroanilino)phénylacétamide

On fait réagir de la même manière que celle décrite dans l'exemple 22 un mélange de 9,0 g (0,03 mol) de N-méthyl-N-phényl(o-bromophényl)acétamide ayant un point d'ébullition situé entre 174 et 180°C sous 2 mmHg, 9,7 g (0,06 mol) de 2,6-dichloroaniline, 4,1 g (0,029 mol) de carbonate de potassium anhydre, 2,0 g de poudre de cuivre et 2,0 g de bromure cuivreux dans 100 ml de xylène, de façon à obtenir 8,2 g de prismes incolores ayant un point de fusion entre 168 et 169°C. Le rendement est de 72,1%.

Analyse pour C₂₁H₁₈N₂OCl₂:

Calculé: C 65,47 H 4,71 N 7,27%

Trouvé: C 65,41 H 4,48 N 7,39%

Spectre d'absorption infrarouge: 3200 cm⁻¹ (νNH), 1640 cm⁻¹ (νCO)