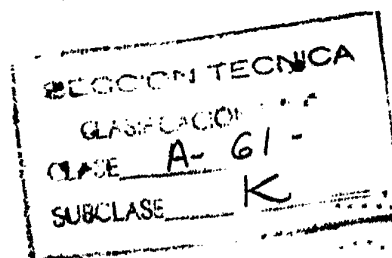


361.665



Case E 4-2736⁺



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

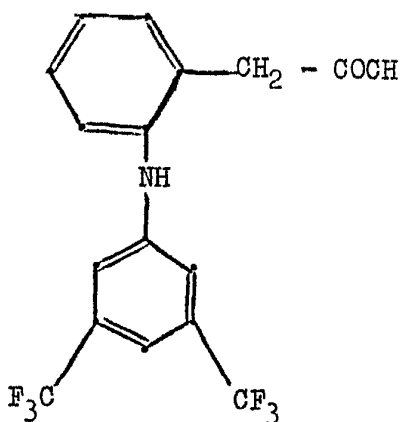
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN NUEVO ACIDO FENILACETICO SUBSTITUIDO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a procedimientos para la producción de un nuevo ácido fenilacético substituido y de sus sales.

5. El ácido [o-(alfa,alfa,alfa, alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético de la fórmula I



(I)



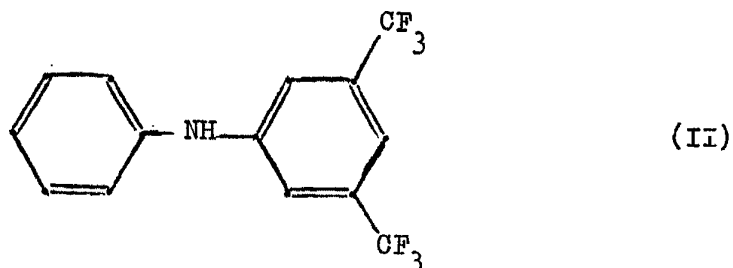
y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas no se conocían antes. Ahora se ha descubierto que el compuesto de la fórmula I y sus sales tienen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad antiflogística (antiinflamatoria), analgésica y antipirética, con un índice terapéutico favorable.

- 5.
- La actividad antiflogística del compuesto de la fórmula I puede determinarse en los experimentos con animales, por ejemplo mediante la prueba de administración oral al cobayo con eritema ultravioleta y mediante la prueba del edema por Bolus alba en la pata de la rata, así como mediante la prueba del granuloma por pella de algodón en la rata. El ácido libre y sus sales con bases inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía oral, rectal o local, y las soluciones acuosas de las sales pueden administrarse también por vía parenteral, especialmente intramuscular, lo mismo que por vía endovenosa o subcutánea, en el tratamiento de las enfermedades reumáticas y artríticas y otras afecciones inflamatorias de los animales de sangre caliente. Además, el ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético absorbe la radiación ultravioleta de las 290 a las 300 milimicras y es por lo tanto apto como absorbente ultravioleta, por ejemplo para fines cosméticos, como en las cremas protectoras del sol, a causa de que absorbe los rayos rojizos, nocivos, mientras permite pasar los rayos de tendencia oscura superiores a las 315 milimicras. El ácido [o-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



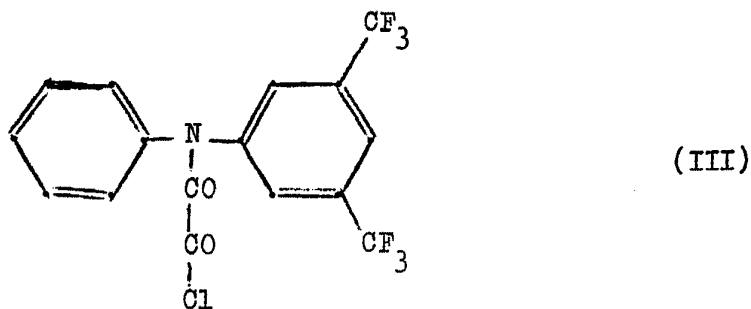
-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino-fenil]-acético de la fórmula I y sus sales se producen, según el invento, haciendo reaccionar la 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',-alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-fenilamina de la fórmula II

5.

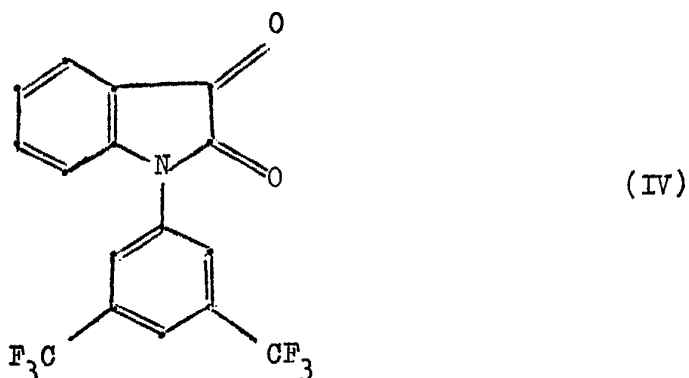


10. con cloruro de oxalilo, para formar el respectivo cloruro de ácido N-aril-oxanílico de la fórmula III

15.



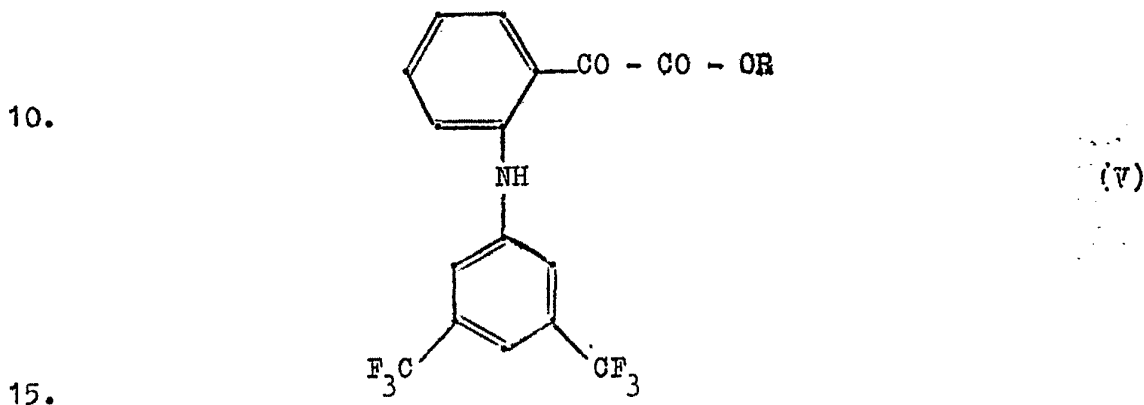
20. y convirtiendo este último, a la temperatura ambiente y en presencia de agentes de condensación de Friedel-Crafts (como el cloruro de aluminio), con cierre del anillo, en la 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-2,3-diona de la fórmula IV





recristalizando si se quiere esta última y produciendo los respectivos ácidos fenilacéticos substituídos de la fórmula general I ya sea directamente, por reacción con hidracina o semicarbácidas y disociación alcalina según el método reductor de

5. Wolff-Kishner, ya sea produciendo primeramente por hidrólisis alcalina el ácido dioxílico substituído o sus sales, de la fórmula V



en la que

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

20. y obteniendo los ácidos fenilacéticos substituídos de la fórmula general I por reacción consecutiva con hidracina o semicarbácida y con hidróxido alcalino o alcoholato de metal alcalino, según el método reductor de Wolff-Kishner.

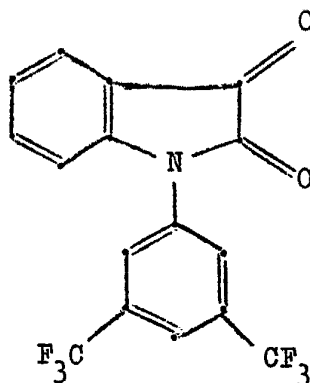
Se sabe que las 1-aryl-2-indolinonas substituídas pueden hidrolizarse para formar los respectivos ácidos o-anilino-fenil-acéticos substituídos. Las 1-aryl-2-indolinonas substi-



tuídas se producen, por ejemplo, de manera análoga a la de la conocida 1-fenil-2-indolinona, por cloroacetilación a partir de las difenilaminas substituidas, para formar 2-cloro-N-fenil-acetanilidas substituidas, y subsiguiente reacción de cierre anillo. El cierre del anillo, sin embargo, solo puede efectuarse a temperaturas relativamente altas, en una fusión de cloruro de aluminio alrededor de 160° y únicamente con calentamiento de varias horas.

10. Dado que en estas condiciones de reacción los átomos de flúor del grupo trifluorometílico se cambian por cloro, no ha sido posible con el método de reacción utilizado hasta ahora producir [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético. En cambio, se ha descubierto ahora que efectuando el procedimiento según este invento el ácido fenilacético substituido de la fórmula I puede obtenerse de manera técnicamente sencilla y en condiciones de reacción favorables, sin reacciones secundarias o consecutivas indeseables.

20. Una gran ventaja de este procedimiento es que la reacción de cierre del anillo se produce a la temperatura ambiente, por lo cual el cloruro de N-fenil-oxaniloilo substituido se convierte en la indol-2,3-diona correspondientemente substituida (isatina) de la fórmula IV



(IV)

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- esta última se recristaliza y se hace reaccionar con hidracina o semicarbacida y con un hidróxido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, a temperatura elevada, según el método reductor de Wolff-Kishner, y, si se quiere, se convierte la sal alcalinometálica de un ácido fenilacético sustituido de la fórmula I, obtenida al principio, en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica. Primeramente, la indol-2,3-diona sustituida se hace reaccionar con hidracina (que también puede usarse en forma del hidrato) o con semicarbacida, para formar la correspondiente 3-(hidrazona) o 3-(semicarbazona), respectivamente, y este producto intermediario se descompone luego con un hidróxido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, o bien se juntan simultáneamente todos los tres componentes de la reacción.

La temperatura para la acción del hidróxido alcalino o el alcoholato alcalinometálico es, por ejemplo, de 100 a 220° y, preferentemente, de 140 a 200° aproximadamente. La forma-



- ción optativamente anterior de hidrazona puede efectuarse a temperaturas apreciablemente más bajas, es decir, incluso a la temperatura ambiente, o también a temperaturas más altas, al mismo tiempo que, si se quiere, se destila el agua introducida con el
5. uso del hidrato de hidracina y la liberada durante la reacción. Como medio para la reacción es apto, por ejemplo, un disolvente orgánico de punto de ebullición elevado; por ejemplo, etilenglicol o sus monoéteres y diéteres, como el dietilenglicol, el éter monometílico de dietilenglicol o el trietilenglicol; así
10. como los alcoholes de punto de ebullición alto, como el alcohol bencílico, el alcohol oxílico o el nitrilotrietanol, u optativamente también un alcohol inferior cuando la reacción se efectúa en recipiente cerrado. Además, el alcohol inferior utilizado al principio como medio de reacción (por ejemplo, etanol
15. o butanol) puede ser destilado en el curso de la reacción junto con el exceso de hidracina y el agua liberada, hasta que la mezcla reaccional, en solidificación lenta, llega a temperaturas entre 150° y 200°. De preferencia, en calidad de hidróxido de metal alcalino se utilizan el hidróxido sódico o el potásico, mientras que los alcoholatos de metal alcalino (por
20. ejemplo, los alcoholatos sódicos), pueden derivarse de alcoholes inferiores o también de compuestos hidroxílicos de punto de ebullición alto utilizados como medios para la reacción.

- Si se quiere, de las sales alcalinas de ácidos fenilacéticos substituídos de la fórmula general I obtenidas al prin-
- 25.

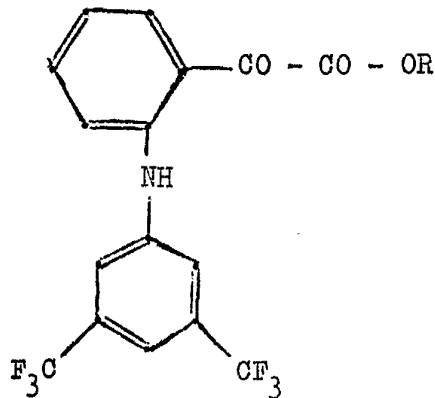


- cipio se liberan los ácidos, de la manera usual, por medio de ácidos más fuertes que el ácido fenilacético substituído (por ejemplo, por medio de ácido clorhídrico). Los ácidos obtenidos se vuelven a convertir, si se quiere, en sales, de preferencia sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de estas sales son: las sales de sodio, de potasio, de litio, de magnesio, de calcio y de amonio, lo mismo que las sales con etilamina, trietilamina, 2-amino-etanol, 2,2-iminodietanol, 2-dimetilamino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilendiamina, bencilamina, éster 2-dietilamino-etílico de ácido p-aminobenzoico, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol. Sales que en cierto medio (por ejemplo, en agua o en alcoholes inferiores acuosos) tienen solubilidad apreciablemente inferior a la de las sales alcalinas pueden producirse también directamente a partir de éstas por doble reacción.
- 5.
- 10.
- 15.

- Con la conversión de la 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',-alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-2,3-diona en el respectivo ácido fenilacético, el procedimiento puede efectuarse si se quiere por la vía de una etapa intermediaria adicional, a saber, la producción del ácido (o-anilino-fenil)-glioxílico correspondiente substituído: al principio se hidroliza tan solo la indol-2,3-diona sustituida en el anillo (isatina) de la fórmula IV y luego se reducen el ácido (o-anilino-fenil)-glioxílico resultante substituído en el anillo, o sus sales, de la fórmula general V
- 20.
- 25.



5.



en la que

10

R representa hidrógeno, un cation monovalente o el equivalente normal de un cation polivalente,

según el método de Wolff-Kishner, por reacción con hidracina o semicarbácida y con un hidróxido de metal alcalino o alcoholato de metal alcalino, a temperatura alta, y, si se quiere,

15.

la sal alcalinometálica primeramente obtenida del ácido fenilacético substituído de la fórmula general I se convierte en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

20.

Para efectuar la reducción, o bien se hace reaccionar primeramente con hidracina (que también puede usarse en forma del hidrato) o con semicarbácida el ácido (o-anilino-fenil)-glicólico substituído, de la fórmula V o una sal respectiva, para formar la correspondiente hidrazona o semicarbazona, respectivamente, y este producto intermediario se descompone a continuación con un hidróxido l alcoholato de metal alcalino; o bien

25.

se juntan simultáneamente todos los tres componentes de la reac-



ción y se adopta el mismo procedimiento que en el caso de la reducción de las indol-2,3-dionas substituídas.

- El ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético de la fórmula I, lo mismo que sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse, como se ha dicho antes, por vía peroral, rectal o parenteral. La dosis diaria abarca de 100 a 1000 mg para los pacientes adultos. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, tales como grageas, pastillas, supositorios o ampollas, contienen como ingrediente activo 10 a 250 mg, preferentemente, del ácido en cuestión o de una de sus sales con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.

- En las unidades de dosificación para administración peroral, el contenido del compuesto de la fórmula I utilizado como ingrediente activo abarca preferentemente de 10% a 90%. Estas unidades se producen combinando el ingrediente activo, por ejemplo, con vehículos sólidos, pulverulentos, tales como la lactosa, la sacarosa, el sorbitol y el manitol; almidones como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina y también el polvo de laminaria o el polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, si se quiere con adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, para formar pastillas o núcleos para grageas. Estos últimos se revisten, por ejemplo, con soluciones concen-



tradas de azúcar, que pueden contener también, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o mezclas de tales disolventes. A estos revestimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo para indicar diversas dosificaciones del ingrediente activo.

5.

Otras formas de dosificación apropiadas para la administración oral son las cápsulas de gelatina dura y también las cápsulas cerradas blandas, hechas de gelatina y de un ablandador como la glicerina. Las cápsulas de gelatina dura contienen de preferencia el ingrediente activo en forma de un granulado mezclado con lubricantes, como talco o estearato de magnesio, y si se quiere estabilizadores, como el metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o el ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la sustancia activa de preferencia se disuelve o suspende en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, y asimismo pueden añadirse estabilizadores.

10.

15.

Aptos como unidades de dosificación para administración rectal son, por ejemplo, los supositorios, constituidos por una combinación de una sustancia activa con una sustancia de fundamento para supositorios, a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo, la manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados; y asimismo las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la sustancia activa con polietilenglicoles.

20.

25.



- Las soluciones en ampollas para administración parenteral, particularmente intramuscular o subcutánea, contienen, por ejemplo, el ácido libre en concentración preferentemente de 0,5 a 5% y en forma de una dispersión acuosa, producida con ayuda de agentes disolventes y/o emulgentes normales y, si se quiere, de estabilizadores o, preferentemente, la solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable y soluble en agua.
- 5.

- Ejemplos de otras formas parenterales que pueden usarse son las lociones, las tinturas y las embrocaciones para administración percutánea, preparadas con las sustancias auxiliares acostumbradas.
- 10.

Las prescripciones que siguen ilustran con mayor detalle la producción de una serie de formas típicas de aplicación:

- a) Se mezclan 1000 g de ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata. Se humedece la mezcla con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se le mezclan 60 g de almidón de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio muy disperso. Con esta mezcla se comprimen 10.000 pastillas de 200 mg de peso cada una y que contienen cada una 100 mg de ingrediente activo. Si se desea, pueden entallarse las pastillas para ajuste más exacto de la cantidad dosificada.
- 15.
- 20.



- b) Se mezclan a fondo 100 g de ácido [o-(alfa,alfa,alfa,-
-alfa'.alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético con
16 g de almidón de maíz y 6 g de dióxido de silicio muy disper-
so. Se humedece la mezcla con una solución de 2 g de ácido es-
teárico, 6 g de etilcelulosa y 6 g de estearatina en unos 70 cc
de isopropanol y se la granula pasándola por un tamiz N^o III
(Ph. Helv. V). Se seca el granulado por unas 14 horas y se le
hace pasar por compresión a través de un tamiz N^o III-IIIa.
Luego se le mezcla con 16 g de almidón de maíz, 16 g de talco
y 2 g de estearato de magnesio y se comprime para formar 1000
núcleos de grageas. Se recubren éstos con un jarabe constituí-
do por 2 g de goma laca, 7,5 g de goma arábiga, 0,15 g de colo-
rante, 2 g de dióxido de silicio muy disperso, 25 g de talco y
53,35 g de azúcar y se secan. Las grageas resultantes pesan
260 mg cada una y contienen cada una 100 mg de ingrediente ac-
tivo.
- c) Se disuelven 20 g de ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',al-
fa'.alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético en una mezcla
de 232 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y 500 cc de agua
hervida, sin pirógenos, y se completa la solución hasta 2000 cc
añadiendo más agua de ésta. Se filtra la solución, se la enva-
sa en 1000 ampollas de 2 cc cada una y se la esteriliza. Cada
ampolla de 2 cc contiene 20 mg de ácido [o-(alfa,alfa,alfa,al-
fa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético en for-
ma de la sal sódica, como ingrediente activo.



5. d) Se mezclan a fondo 50 g de ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético y 1950 g de substancia de fundamento para supositorios (por ejemplo, manteca de cacao) finamente molida y se funde la mezcla. Con la fusión, que se mantiene homogénea mediante agitación, se cuelean 1000 supositorios de 2 g cada uno. Cada supositorio contiene 50 mg de ingrediente activo.
10. e) Se funde una mezcla de 60,0 g de monoestearato de polioxietilensorbita anhidro, 30,0 g de monoestearato de sorbita anhidro, 150,0 g de aceite de parafina y 120,0 g de alcohol estearílico, se añaden 50,0 g de ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético, finamente pulverizado, y luego se agregan, para formar una emulsión, 590 cc de agua a temperatura de 40°. Se agita la emulsión hasta
15. que se ha enfriado hasta la temperatura ambiente y luego se la envasa en tubos.

20. Los ejemplos que siguen ilustran con más detalle la producción del nuevo compuesto de la fórmula I, sin limitar en ningún aspecto el alcance del invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Se concentra hasta sequedad, con presión de 11 Torr y a 50° de temperatura del baño, una solución constituida por 28,8 g de 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-



- xilil)-indol-2,3-diona, 80 cc de solución de hidróxido sódico 1-n y 100 cc de etanol. La sal sódica bruta de ácido [o-(alfa, -alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-glicólico que queda se trata con 50 cc de benceno anhidro y se vuelve a concentrar hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 40 cc de etanol anhidro y se añaden 32 g de hidrato de hidracina. Se calienta la mezcla por 15 minutos a 40° y luego se la deja reposar por 10 minutos a la temperatura ambiente. A continuación se le añade una solución de etilato sódico, preparada con 32 g de sodio y 800 cc de etanol anhidro. Se destila despacio el disolvente, con introducción de hidrógeno seco, a una temperatura del baño de 100°. Se eleva la temperatura del baño hasta 130° y se prosigue la destilación hasta que el contenido del matraz se vuelve una costra cristalina. Se disuelve el residuo en 100 cc de agua y se extrae la solución acuosa con 50 cc de éter. Se separa la fase etérea y se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico 2-n a 5°. El aceite que se precipita se extrae con éter. Se lava con agua el extracto etéreo, se le seca sobre sulfato sódico y se le concentra hasta sequedad, a 40° y bajo 11 Torr. El residuo se cristaliza en éter/éter de petróleo. El ácido [o-(alfa, alfa, -alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético funde a 124-129°, con descomposición.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- La 1-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-2,3-diona utilizada como material de partida pa-
- 25.



ra la hidrólisis previa a la reducción, se produce así:

a) Acido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico

5. Se calienta a 160° (temperatura del baño), con agitación, una mezcla de 710 g de ácido o-clorobenzoico y 298 g de hidróxido potásico al 85% en 2500 cc de n-pentanol. Se destilan durante 30 minutos unos 1000 cc de n-pentanol y luego se añaden 1560 g de alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidina y 17 g de polvo de cobre y se somete la mezcla a
10. reflujo por 15 horas. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla en una solución de 244 g de carbonato sódico en 200 cc de agua. La solución resultante se destila con vapor y, cuando se ha destilado ya el exceso de alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',-alfa'-hexafluoro-3,5-xilidina, se añade carbón activo a la solución acuosa, que luego se filtra en Hyflo. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y los cristales que se precipitan se separan por filtración y se suspenden en 10
15. litros de agua caliente. Luego se filtra y se cristaliza en etanol el residuo del filtro. El ácido N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico funde a 195-
20. 197°.

b) Alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-N-fenil-3,5-xilidina

Se calientan a 280° durante una hora 100 g de ácido



- N-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-antranílico. La fusión enfriada se disuelve en 500 cc de éter y la solución atérea se extrae dos veces con 200 cc de solución 2-n de bicarbonato potásico y con 50 cc de agua. Luego se separa por filtración la solución etérea, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra hasta sequedad bajo 11 Torr. Destilando el residuo se obtiene alfa,alfa,alfa,alfa',alfa'alfa'-hexafluoro-N-fenil-3,5-xilidina, en forma de un aceite amarillo, de punto de ebullición 89-91°/0,001 Torr. El aceite cristaliza con el reposo; punto de fusión, 82-83°.

c) Cloruro de N-fenil-3',5'-bis-trifluorometil-oxaniloilo

- Se añaden a gotas 113 cc de cloruro de oxalilo, a 5° y en el curso de una hora a una solución de 72 g de alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-N-fenil-3,5-xilidina en 450 cc de benceno anhidro. Luego se agita la solución a 50-60° por 40 minutos, se enfría la solución reaccional hasta la temperatura ambiente y se la concentra hasta sequedad bajo presión de 11 Torr y con una temperatura de baño de 40°. Se disuelve el residuo en 250 cc de benceno anhidro y se vuelve a concentrar la solución hasta sequedad bajo 11 Torr. Queda, en forma de un aceite de color anaranjado, el cloruro de N-fenil-3,5-bis-trifluorometil-oxaniloilo.

d) 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-2,3-diona



- Se añaden en porciones y a la temperatura ambiente 33,4 g de cloruro de aluminio pulverizado a una solución de 97 g de cloruro N-fenil-3',5'-bis-trifluorometil-oxaniloilo en 930 cc de tetracloroetano anhidro. Luego se agita la mezcla a la temperatura ambiente por 20 horas, se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de 500 g de hielo y 500 cc de ácido clorhídrico 2-n y se sacude bien. Se separa la solución tetracloroetánica, se la sacude con 200 cc de agua y luego con 200 cc de solución 2-n de carbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación bajo 11 Torr y con una temperatura de baño de 70°. El residuo se cristaliza en etanol. La 1-(alfa,-alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-2,3-diona funde a 118-119°.

EJEMPLO 2

15. Acido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético

20. A 50°, se añaden 8 g de hidrato de hidracina a una solución de 7,2 g de 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-2,3-diona en 30 cc de etanol. Luego se enfría hasta la temperatura ambiente la solución amarilla y se le añade una solución de etilato sódico preparado con 8 g de sodio y 80 cc de etanol acuoso. Se destila despacio el disolvente con introducción de nitrógeno seco y con una temperatura de baño de 100°. Se aumenta despacio la temperatura



del baño hasta 130° y se destila el disolvente por completo.

El residuo cristalino se disuelve en 300 cc de agua y la solución acuosa se extrae con éter, se separa y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El aceite obtenido se extrae con éter

5. y el extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad a la temperatura ambiente y bajo 11 Torr. El residuo se cristaliza en éter/éter de petróleo. El ácido [o-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético funde a 124-129°, con descomposición.
- 10.

La sal sódica cristalina del ácido [o-(alfa,alfa,alfa,-alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético se obtiene por reacción de una solución etanólica del ácido con una cantidad equimolar de NaOH 2-n, evaporación hasta sequedad y recristalización en dioxano.

15.

= . =

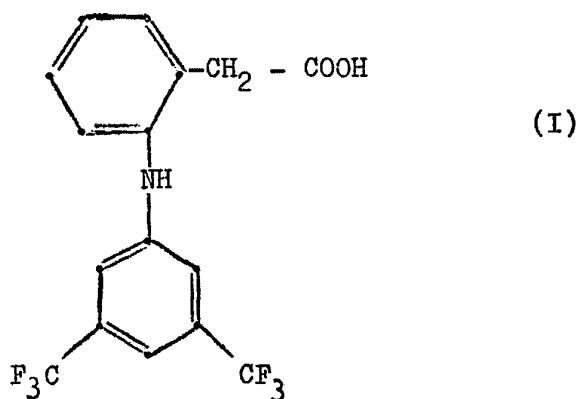


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17891/67 del 20.12.67.

5. 1. Procedimiento para la producción de un nuevo ácido fenilacético substituido, esencialmente ácido [o-alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilidino)-fenil]-acético de la fórmula I

10.

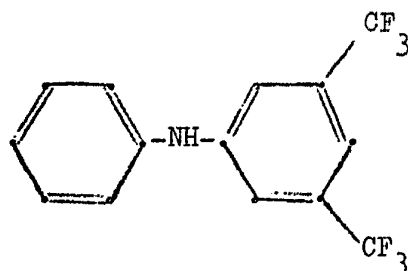


15.

y de sus sales con bases inorgánicas y orgánicas, caracterizado por la reacción de la N-(alfa, alfa, alfa, alfa', alfa', alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-fenilamina de la fórmula II



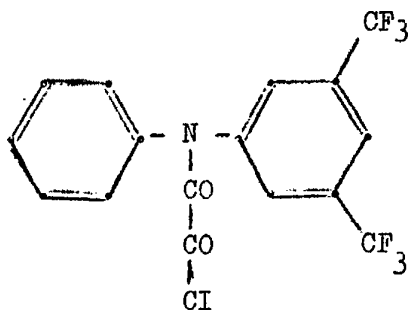
5.



(II)

con cloruro de oxalilo en un disolvente apropiado, para formar el respectivo cloruro de ácido N-aryl-oxanílico de la fórmula III

10.



(III)

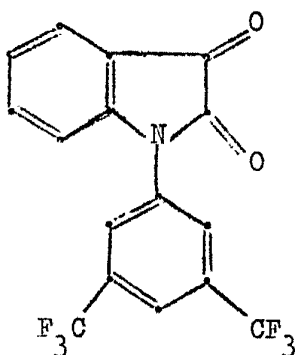
15.

conversión de este último, en presencia de agentes de condensación de Friedel-Crafts, tales como el cloruro de aluminio, a temperatura elevada y con cierre del anillo, en la 1-(alfa,alfa,alfa,alfa',alfa',alfa'-hexafluoro-3,5-xilil)-indol-



-2,3-diona de la fórmula IV

5.



(IV)

10.

recristalización optativa de esta última, reacción de ella con hidracina o semicarbacida y con un hidróxido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, a temperatura alta, correspondiente al método de reducción de Wolff-Kishner, y, si se quiere, conversión de la sal alcalinometálica, primeramente obtenida, de un ácido fenilacético sustituido de la fórmula general I en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

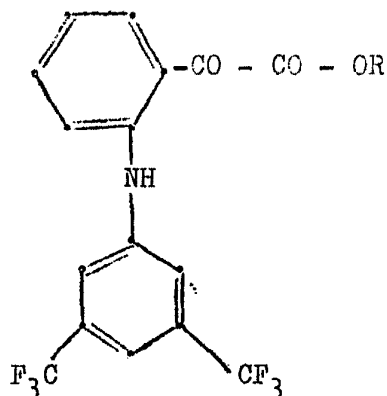
15.

20.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por reducirse la indol-2,3-diona obtenida según la reivindicación 1, por hidrólisis, en el respectivo ácido (o-anilino-fenil)-glioxílico, o una sal de él, de la fórmula general V



5.



- donde R representa hidrógeno, un catión monovalente o el equivalente normal de un catión polivalente,
10. según el método de Wolff-Kishner, por reacción con hidracina o semicarbacida y con un hidróxido de metal alcalino o un alcoholato de metal alcalino, a temperatura alta, y, si se quiere, conversión de la sal alcalinometálica, primeramente obtenida, de un ácido fenilacético substituido de la fórmula
15. general I en el ácido libre o en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

3. Procedimiento para la producción de un nuevo ácido fenilacético substituido.

Según se describe y reivindica en la presente me-



moria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Diciembre de 1968

p.a.

ROQUE SAAVEDRA
[Handwritten signature]
Firmado: ROQUE SAAVEDRA