

Case 3 + 22 + 23

204485



Memoria Descriptiva

para

una patente de Invencion, por veinte años,

a favor de

A B F e r r o s a n

- sociedad sueca -

residente en

Malmö - Suecia -

Celsiusgatan, 35

por:

" Procedimiento para preparar productos de
condensación biologicamente activos, partiendo
de hidroxi-ácidos aromáticos "

Inventores / Ladislaus Arthur Hahn (()
Edward Degerholm (()
Gösta Ekström (()
Ernst Frank (()
nacionalidad sueca.

**204485**

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar productos de condensación biológicamente activos del tipo del difenil-metano.

5 Una enzima que tiene la propiedad de descomponer los mucopolisacáridos y entre estos especialmente el ácido hialurónico, se ha reconocido entre otros puntos en los testículos de los mamíferos, y además en los venenos de las sanguijuelas, de las culebras, de los insectos y en ciertas bacterias. Las enzimas se han denominado mucinas, pero este término se ha cambiado después en hialuronidasa y mucopolisacaras.

10

El ácido hialurónico del substrato se presenta bastante frecuentemente en el organismo animal y también en las plantas y de modo particular en las bacterias. Entre los puntos más importantes de su presencia se encuentra el cutis y generalmente todas las clases de los tejidos conectivos, además el humor vitreo de los ojos, el jugo sinovial y el gel que envuelve al óvulo durante su paso a través del oviducto. Otro substrato y por tanto de la hialuronidasa, el ácido condroitin-sulfúrico, es un componente esencial de toda clase de cartílagos y por tanto por ejemplo del cartílago sinovial.

15

20

El mecanismo de descomposición del ácido hialurónico por la hialuronidasa se ha demostrado de modo esencial: el ácido altamente polimérico se despolimeriza y se disocia en unidades sucesivamente más pequeñas, hidrolizándose

25



204485

los enlaces glucosidos entre los elementos fundamentales del ácido hialurónico, el ácido glucorónico y la N-acetil-glucosamin. En la división completa del ácido hialurónico en unidades monosacáridas participan también otras enzimas. Una de estas se ha aislado de los testículos del toro y se ha denominado mucopolisacarasa. La descomposición del ácido hialurónico y de otros mucopolisacáridos, por ejemplo, el ácido controitin-sulfúrico, por medio de hialuronidasa puede demostrarse experimentalmente y determinarse cuantitativamente, por ejemplo, a/ siguiendo la reducción de la viscosidad del substrato ó, b/ determinando los grupos reductores que se dejan libres durante la hidrólisis. Existe también un método biológico de determinación, el cual depende del efecto de la hialuronidasa sobre la permeabilidad de la piel, el cual se va a describir a continuación.

El efecto de la hialuronidasa in vivo corresponde a su efecto sobre los mucopolisacáridos in vitro. El ácido hialurónico en por ejemplo la piel o el cutis se descompone y pierde su elevada viscosidad bajo el influjo de la hialuronidasa, que de una u otra manera se suministra al tejido. Esto hace que el cutis se torne mucho más permeable. Este aumento de la permeabilidad es bastante general y hace que tanto las sustancias fisiológicas como las no fisiológicas, por ejemplo el agua, y sales, compuestos químicos agregados de todas las clases, tintes, venenos, bacterias y virus se difundan muchas veces más fácilmente en el tejido si se encuentra presente la hialuronidasa. Experimentalmente puede



204485

5 esto demostrarse con facilidad inyectando 0,2 mililitros de tinta china por vía intracutánea por ejemplo en un conejo por un lado del dorso y por el otro lado la misma cantidad de tinta china a la que se han añadido algunos miligramos de hialuronidasa. La tinta china sin hialuronidasa se difunde mucho más lentamente en la piel. La tinta china que se ha mezclado con enzima se difunde en unos pocos minutos en un área de 200 cm² y mayor. Lo que se ha dicho de la influencia de la hialuronidasa sobre la permeabilidad de la piel, se aplica también a otras clases de tejidos conectivos y en general a todos los tejidos, (lo mismo en las plantas que en los animales) que contienen ácido hialurónico y otros mucopolisacáridos disociados por hialuronidasa.

15 La elevada viscosidad del jugo sinovial depende grandemente del ácido hialurónico y esto se aplica también entre otros al humor vítreo de los ojos y al gel que envuelve el óvulo en el oviducto. El influjo de la hialuronidasa sobre esta sustancia se debe a su pérdida de viscosidad y a hacerse muy fluida.

20 De lo anterior se desprende la gran importancia biológica de la hialuronidasa. Gracias a su capacidad de disolver el gel que envuelve al óvulo en el oviducto, la hialuronidasa de los espermatozoos puede considerarse como el requisito previo para la fecundación del óvulo:

25 El contenido de hialuronidasa de los venenos de las culebras y de los insectos hace que estos venenos se difundan mucho más rápidamente en la piel y otros tejidos que



204485

contienen ácido hialurónico.

El contenido en hialuronidasa de ciertas bacterias es de gran importancia por varios motivos. Muchas de las bacterias patógenas que contienen hialuronidasa, por ejemplo los estreptococos, se encuentran en estrecha relación con las enfermedades reumáticas. Como la viscosidad del jugo sinovial depende principalmente del contenido de ácido hialurónico y como el cartílago sinovial contiene ácido condroitin-sulfúrico, es probable que por lo menos ciertas formas de poliartritis u otras enfermedades similares de las articulaciones se causen directa o indirectamente por hialuronidasa.

El influjo de la hialuronidasa sobre el tejido conectivo hace que las bacterias que contienen o producen esta enzima, puedan penetrar en el organismo mucho más fácilmente que otras bacterias y por consiguiente el peligro de infección se aumenta considerablemente. Las bacterias portadoras de hialuronidasa no requieren necesariamente ser patógenas o esto puede ser únicamente en un pequeño grado -sin embargo suponen un gran peligro para el organismo-, ya que facilitan la penetración en los tejidos y órganos de otras sustancias no fisiológicas, por ejemplo, de otras bacterias, virus, etc. Esto ofrece particularmente gran importancia, ya que ciertos virus fuertemente patógenos, por ejemplo, el virus de la parálisis infantil, presenta una facultad de penetración bastante inferior. Si el organismo está infectado por bacterias portadoras de hialuronidasa, esto puede producir infección con las



204485

sustancias en cuestión.

Como la hialuronidasa puede también encontrarse en paredes capilares, la permeabilidad capilar de la misma queda afectada. Consiguientemente la hialuronidasa puede favorecer o facilitar la penetración en los capilares sanguíneos de sustancias infecciosas, por ejemplo de bacilos de la tuberculosis.

Finalmente puede existir cierta relación entre el efecto de la hialuronidasa y el aumento y crecimiento de los tumores, ya que la hialuronidasa incorporada a cultivos de tejido se comprueba que activa únicamente el crecimiento de los tejidos poco diferenciados.

Ciertas sustancias que obstruyen la hialuronidasa se han dado a conocer anteriormente por ejemplo la carbocim-p-benzoquinona, la rutina, el ácido ascórbico, la hepabina, ciertas fracciones de suero y los nitratos del ácido hialurónico.

Se ha comprobado ahora que una obstrucción del efecto de la hialuronidasa muy superior al de las sustancias conocidas antes mencionadas, se ejerce por ciertos productos de condensación de hidroxí-ácidos aromáticos con formaldehído.

La condensación se lleva convenientemente a cabo en la forma siguiente:

El hidroxí-ácido aromático se disuelve o suspende en un disolvente adecuado, (por ejemplo, agua, alcohol, dioxano, éter, benceno). Después la disolución de formaldehído ó se



204485

agrega en su totalidad o sucesivamente durante el curso de la reacción. Este último procedimiento se sigue en ciertos casos, (por ejemplo al condensar el ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico) para controlar la marcha de la condensación.

5 La condensación se realiza algunas veces fácilmente a la temperatura del local y en ausencia de agentes condensadores (por ejemplo la condensación del ácido floreglucitol-monocarboxílico). En muchos casos sin embargo es conveniente o necesario introducir agentes condensadores. Entonces la

10 reacción tiene lugar bien a la temperatura del local, bien a temperatura más alta y al tiempo de reacción puede variar desde algunos minutos hasta varias horas, dependiendo de la reactividad del compuesto en cuestión. Como agentes condensadores pueden emplearse ácidos minerales (por ejemplo ácido

15 clorhídrico, ácido sulfúrico) o álcalis (por ejemplo hidróxidos alcalinos).

Si el material de partida es sensible al influjo del oxígeno atmosférico, el procedimiento se practicará convenientemente en una atmósfera inerte. Como la reacción muy frecuentemente tiene lugar en una fase heterogénea,

20 la mezcla de reacción convenirá agitarla energicamente.

Como el producto de la reacción presenta ordinariamente una solubilidad considerablemente inferior a la del material de partida, puede frecuentemente efectuarse una separación del producto de reacción fundándose en la indicada

25 diferencia de solubilidades.

La preparación de ciertos compuestos pertene-



204435

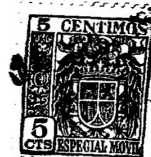
5
10
cientos a este grupo se lleva a cabo algunas veces preferen-
temente de tal modo que la introducción de sustituyentes o
parte de éstos tenga lugar después de la condensación. Así
la condensación del ácido 2,4,5-trihidroxibenzoico en disolu-
ción ácida da relativamente malos rendimientos, en tanto que
el ácido metileno-di-(2,4,5-trihidroxibenzoico) se obtiene
con muy buen rendimiento condensando pirogalol y carboxili-
zando el producto obtenido según el método conocido. Además
algunas veces puede convenir introducir los grupos sulfónicos
requeridos no antes de efectuar la condensación. Los aminode-
rivados del difenil-metano sustituidos pueden obtenerse por
reducción de los correspondientes nitro-derivados, etc.

15
20
25
Por lo que se refiere a la cantidad de formal-
dehído contenida en la reacción hemos descubierto que todo
aumento de la cantidad estequiométrica calculada para deriva-
dos del difenilmetano, da por resultado obtener productos de
actividad inhibitoria considerablemente superior. Aumentando
sucesivamente la cantidad de formaldehído, se obtiene un má-
ximo, después del cual la actividad de los productos disminu-
ye, mientras que al mismo tiempo disminuye más o menos su so-
lubilidad en álcalis débiles. Examinando las propiedades físi-
cas de los productos en cuestión, se demuestra que estos es-
tán constituidos por compuestos polímeros y que su magnitud
molecular varía con la cantidad de formaldehído introducida
en la reacción. Así se demuestra que 0,8 a 1,5 mol de formal-
dehído por 1 mol de hidroxí-compuesto aromático da productos



204485

de condensación de actividad inhibitoria muy elevada contra la hialuronidasa. El grupo de derivados hidroxil-arílicos comprendido en la reacción y que proporciona dichos productos de condensación juntamente con formaldehído, comprende los ácidos mono-, di y trihidroxil-benzoicos, a excepción del ácido gálico, y los ácidos mono-, di- y trihidroxil-naftóicos y sus derivados con más de uno a dos sustituyentes que pueden ser COOH, SO₃H, CN, alquilo, alcoxi, aciloxi o halógeno, sin embargo en general no más de cuatro sustituyentes. Como ejemplos pueden citarse el ácido p-hidroxil-benzóico, el ácido m-hidroxil-benzóico, los ácidos monohidroxil- y dihidroxil-naftóicos, ácido gentisíico, ácido α -, β -, γ -resorcílico, ácido o-pirocatecu, ácido protocatecu, ácido floroglucinol-carboxílico, ácido 4-hidroxil-gentisíico, ácido 2,3,4-trihidroxil-benzóico, varios ácidos cresóticos, ácido 4-sulfo-gentisíico, ácido p-hidroxil-benzóico-ácido disulfónico, ácido p-etoxisalicílico, ácido 3-cloro-4-hidroxil-benzóico, ácido 3-clorogentisíico, ácido 5-bromo- β -resorcílico, ácido 2-hidroxil-tereftálico, ácido 4-hidroxil-ftálico, ácido 2,5-dihidroxil-tereftálico, ácido 4-ciano-salicílico, ácido vanilíico y ácido monoacetil-gentisíico. También pueden incluirse en la reacción mezclas de los compuestos anteriores o también mezclas de los ácidos hidroxil-aril-carboxílicos antes citados con fenoles, naftoles o derivados de los mismos, por ejemplo, con fenol, cresol, pirocatequina, resorcina, hidroquinona, floroglucinol, α -naftol, β -naftol y dihidroxil-naftalinas. Son



204485

mezclas convenientes por ejemplo la del ácido gentisídico y de fenol en la proporción de 2 : 1, la del ácido β -resorcínico y de resorcina en la proporción de 4 : 1, la del ácido 3-bromo-gentisídico y de floroglucinol en la proporción de 4 : 1.

E j e m p l o s :

/1^a/ 2,2',5,5'-tetrahidroxi-3,3'-dicarboxi-difenil-metano- (ácido metileno-gentisídico) puede prepararse del siguiente modo: se suspenden 20 gramos de ácido gentisídico en 90 gramos de ácido sulfúrico frío al 50 % después de lo cual se agregan 4 gramos de disolución de formaldehído al 40 %. Agitando enérgicamente se hierve la mezcla de reacción durante 5 horas. El producto se filtra en caliente por un filtro de cristal y la precipitación se pulveriza y se hierve con agua, después de lo cual se lava varias veces con agua caliente. La sustancia se disuelve fácilmente en alcohol, acetona y álcalis y muy difícilmente en agua. El punto de descomposición se encuentra por encima de 260° C.

/2^a/ El 2,2',5,5'-tetrahidroxi-3,3'-disulfodifenil-metano puede prepararse por condensación entre 2 mol de ácido (1) 2,5-dihidroxi-benzeno-sulfónico y 1 mol de formaldehído, como en el ejemplo /1^a/.

/3^a/ El 2,2'-dihidroxi-3,3'-dicarboxi-5,5'-dietil-difenilmetano puede prepararse de la siguiente manera: 2 mol de ácido 2-hidroxi-5-etilbenzódico se mezclan con 10 % en peso de ácido clorhídrico, se agrega 1 mol de formaldehído y la mezcla de



204485

de reacción se calienta durante 3 horas sobre baño maria en ebullición. El aislamiento del producto de reacción puede efectuarse del mismo modo que en el del ejemplo 1^a.

5 /4^a/ El 3,3',4,4'-tetrahidroxi-5,5'-dicarboxi-difenilmetano puede prepararse por condensación entre 2 mol de ácido 2,3-dihidroxi-benzóico y 1 mol de formaldehído según el ejemplo /3^a.

10 /5^a/ El 2,2',4,4',6,6'-hexahidroxi-3,3'-dicarboxi-5,5'-dimetildifenil-metano puede prepararse del siguiente modo: 2 mol de ácido 2,4,6-trihidroxi-3-metil-benzóico se mezclan en disolución diluida de ácido clorhídrico (1 : 3) y 1 mol de disolución de formaldehído se agrega a gotas durante media hora a la mezcla de reacción agitando vivamente. La mezcla de reacción se calienta al baño maria en ebullición. Después de incorporar el formaldehído se enfría la mezcla y el precipitado se filtra y lava para eliminar el ácido clorhídrico con agua fría.

15 /6^a/ El 2,2',3,3',4,4',6,6'-octa-hidroxi-5,5'-dicarboxi-difenil-metano puede prepararse del siguiente modo: se mezcla con agua el ácido 2,4,5,6-tetrahidroxi-benzóico y sobre el baño maria se agrega 1 mol de formaldehído agitando y en atmósfera de nitrógeno. La reacción tiene lugar sin ningún agente condensador durante 3 horas de caldeo. El aislamiento puede efectuarse según el ejemplo /5^a./

20 /7^a/ El 2,2'-dihidroxi-3,3'-dicloro-5,5'-dicarboxi-difenil-metano puede prepararse del siguiente modo: primeramente según el ejemplo /1^a/ se condensan 2 mol de ácido



204485

5 4-hidroxibenzóico con 1 mol de formaldehído, después 1 mol del producto seco de condensación (2,2'-dihidroxí-5,5'-dicarboxí-difenil-metano) se mezcla con 4 mol de pentacloruro de antimonio y la mezcla de reacción se calienta al baño maría durante 3 horas. El producto de reacción se priva del antimonio con ácido clorhídrico y el ácido precipitante se disuelve en hidroxido amónico. Después de algunas reprecipitaciones, el compuesto queda libre de antimonio.

10 /8ª/ El 2,2'-dihidroxí-4,4'-diamino-5,5'-dicarboxí-difenil-metano puede prepararse de la siguiente manera: 2 mol de 3-aminofenol se condensan con 1 mol de formaldehído. El aminofenol se disuelve en alcohol y la disolución de formaldehído se agrega agitando. Se separa por filtración el precipitado y se mezcla con cuatro veces su cantidad de agua y 15 2 veces ácido clorhídrico muy concentrado. La mezcla se calienta durante 4 a 6 horas al baño maría. Con ácido clorhídrico concentrado puede precipitarse el cloruro. El grupo carboxilo puede introducirse disolviendo el compuesto en disolución de carbonato amónico y calentando durante 16 horas bajo presión a una temperatura de 110° C. El compuesto se precipita de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico.

20 /9ª/ El 3,3'-dicarboxí-4,4'-(bis-dietyl-)amino-difenil-metano puede prepararse por condensación entre 2 mol de ácido antranínico y 1 mol de formaldehído según el ejemplo /8ª/. 2 mol del producto de condensación se tratan con 3 mol de yoduro etílico en disolución alcohólica de hidroxido sódico. 25 La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se filtra y lava para pri-



204485

varlo de ácido por medio de agua.

5 /102/ El 3,3'-dicarboxi-4,4'-dihidroxi-5,5'-diamino-difenil-metano puede prepararse por nitración y reducción de 3,3'-dicarboxi-4,4'-dihidroxi-difenil-metano. El compuesto se agrega en pequeñas porciones enfriando con hielo a una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido acético cristalizante. La mezcla de reacción se echa en agua fría y el precipitado se filtra. La reducción puede verificarse en disolución alcohólica con gas H_2 en presencia de un catalizador PtO. Después de 10 la hidrogenación se filtra el catalizador y se evapora la disolución alcohólica hasta que comience a precipitar el compuesto amino. La sustancia se filtra y seca.

15 /112/ El 2,2',4,4'-tetrahidroxi-3,3'-dicarboxi-difenil-metano se prepara del siguiente modo: 2 mol de ácido 2,6-dihidroxi-benzóico se mezclan con 10 % en peso de ácido clorhídrico. Después se agrega 1 mol de formaldehído y la mezcla de reacción se calienta durante 3 horas al baño maría hirviendo. Toda la reacción se verifica en atmósfera de anhídrido carbónico. El producto de la reacción se filtra por filtro de cristal y el filtrado se pulveriza y hierve con agua, después de lo cual se lava repetidas veces con agua caliente. El punto de descomposición de la sustancia es superior a 240° C.

20 /122/ El 2,2',4,4',6,6'-hexahidroxi-3,3'-disulfodifenil-metano puede prepararse por condensación de 2 mol de ácido 2,4,6-trihidroxi-benzenosulfónico (1) y 1 mol de formaldehído según el ejemplo /112/ en atmósfera de anhídrido carbónico. 25



204485

5 /13ª/ El 2,2',4,4',6,6'-hexahidroxí-3,3'-dicarbohidroxí-difenil-metano puede prepararse de la siguiente manera: 2 mol de floroglucinol y 1 mol de formaldehído se disuelven en agua. Agitando a la temperatura del local se agrega ácido clorhídrico concentrado y despues que aparece el precipitado se verifica una agitación durante un cuarto de hora a una temperatura de 40° C. Se separa el precipitado por filtración, y se suspende en agua. Se extrae con éter el producto de condensación, se evapora a sequedad la disolución etérea, se disuelve en acetato de etilo y se precipita con benzeno. Se suspende la sustancia en 10 veces su cantidad de disolución de bicarbonato sódico al 50 % y se la calienta durante 10 4 horas al baño maria hirviente en atmósfera de anhídrido carbónico. El producto se neutraliza con ácido clorhídrico y el compuesto se purifica por reprecipitación.

20 /14ª/ 1 kilogramo de ácido gentisídico se hierve durante 5 horas con una mezcla de 1,25 litros de ácido sulfúrico concentrado, con 1,75 litros de agua y 1 kilogramos de formalina al 40 % agitando enérgicamente y con reflujo. Después de enfriar se filtra el precipitado negro verdoso, se lava con agua y luego se hierve otras 3 veces con 4 litros de agua cada vez. Se seca a 40° C al vacío.

Rendimiento: 1,05 kilogramos con una actividad inhibitoria relativa de próximamente 9,600 unidades por gramo.

25 /15ª/ A una mezcla de 1,3 litros de ácido sulfúrico concentrado y 2,6 litros de agua se agrega un kilogramo de ácido β -resorcílico y 0,5 kilogramos de formalina al 40 %. Toda la masa se hierve durante 4 horas con reflujo y



204485

agitación.

El líquido se filtra en caliente y el precipitado se lava con agua hasta que el filtrado esté libre de ácido sulfúrico. Se seca al vacío a 40 - 50° C.

5 Rendimiento: 0,9 kilogramos de sustancia roja parda con una actividad inhibitoria relativa de unas 6,000 unidades por gramos.

10 /162/ 150 mililitros de ácido sulfúrico concentrado se mezclan con enfriamiento con 75 mililitros de formalina al 40 %. A una temperatura entre 35 a 40° C y precipitando se agrega a gotas una disolución de 100 g de ácido γ -resorcílico en 150 mililitros de alcohol al 96 %. Se abandona la mezcla de reacción durante otra hora a 35° C y luego se echa sobre una mezcla de 0,5 kilogramos de agua y 0,5 kilogramos de hielo. Se filtra el precipitado y se lava con agua
15 caliente hasta que el filtrado esté libre de ácido sulfúrico. Se seca a 30° al vacío.

20 Rendimiento: 70 gramos de sustancia rojo-parda con una actividad inhibitoria relativa de próximamente 9,000 de unidades por gramo.

25 /172/ 1 kilogramo de ácido p-hidroxibenzoico se hierve durante 2 horas con una mezcla de 1 kilogramos de ácido clorhídrico concentrado, 4 kilogramos de agua y 1,3 kilogramos de formalina al 40 %, agitando y con reflujo. El producto de reacción es una masa líquida espesa de la que se decanta el ácido clorhídrico líquido. Después de enfriar se pulveriza la sustancia y se lava con agua caliente a 60° C. Rendimiento: 870 gramos de sustancia casi blanca con una activi



204485

dad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades por gramo.

5 /18^a/ 100 gramos de ácido 3,4-dihidroxibenzóico se hierven durante 4 horas con una mezcla de 300 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 600 mililitros de agua y 35 gramos de formalina al 40 %, con reflujo. El producto de reacción muy negro se filtra y lava con agua hasta privarlo del ácido sulfúrico.

Rendimiento: 70 gramos de sustancia con una actividad inhibitoria relativa de unas 7,000 unidades por gramo.

10 /19^a/ 100 gramos de ácido vanillicóico que se tratan del mismo modo que en el ejemplo /18^a/.

Rendimiento: 80 gramos de sustancia pardo-negra con una actividad inhibitoria relativa de 6,000 unidades por gramo.

15 /20^a/ 3,2 kilogramos de ácido salicílico se hierven durante 10 horas con una mezcla de 9 kilogramos de ácido sulfúrico concentrado, 9 kilogramos de agua y 1,75 kilogramos de formalina al 40 %, agitando eficazmente y enfriando con reflujo. Se filtra la sustancia y se lava con agua hasta privarla del ácido sulfúrico. El ácido salicílico que eventualmente no reacciona, se elimina por ebullición con 10 litros de agua y filtración repetida tres veces. Se seca al vacío a 50^o C.

20 Rendimiento: 2,5 gramos de sustancia ligeramente coloreada de rosa.

25 /21^a/ Una mezcla de 100 gramos de ácido floroglucinol-carboxílico, 200 mililitros de ácido sulfúrico concen -



204485

5 traço, 400 mililitros de agua y 90 mililitros de formalina al 40 % se sacuden vivamente en un autoclave durante 36 horas a una temperatura de 55 a 60° C. El producto de condensación se separa por filtración y se lava con agua para eliminar el ácido sulfúrico; y luego se purifica disolviéndolo en bicarbonato, filtrando y precipitando con ácido clorhídrico diluido.

10 Rendimiento: 55 a 65 gramos de sustancia de color pardo con una actividad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades por gramo.

15 /22ª/ 20 gramos de ácido 4-metil-salicílico se hierven durante 8 horas con una mezcla de 30 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 40 mililitros de agua y 25 mililitros de formalina al 40 % agitando y enfriando con reflujo. Después de enfriarse el producto de la reacción se separa por filtración, se lava con agua hasta eliminar el ácido y se hierve en tres porciones de 65 mililitros de agua cada una.

20 Rendimiento: 14 gramos de sustancia ligeramente coloreada de pardo.

25 /23ª/ De 100 gramos de ácido 2-hidroxi-1-naftoico se prepara un producto de condensación de modo análogo al procedimiento descrito en el ejemplo /17ª/. El producto de la reacción es un polvo rojizo que se separa por filtración, se lava con agua y se seca al vacío a 35° C.

Rendimiento: 40 a 50 gramos de sustancia con un poder inhibitorio relativo de unas 7,000 unidades por gramo.

/24ª/ De 10 gramos de ácido 1,3-dihidroxi-2-naftoico se prepara un producto de condensación de modo análogo

**204485**

al descrito en el ejemplo /17^a/. Se filtra el producto de reacción, se lava con agua para eliminar el ácido y se purifica disolviendo el hidróxido sódico y precipitando con ácido clorhídrico.

5 Rendimiento: 5,5 gramos de sustancia muy oscura con una actividad inhibitoria relativa de unas 6,500 unidades por gramo.

10 /25^a/ 10 gramos de ácido 4-ciano-salicílico se condensan con formalina del modo análogo al descrito en el ejemplo /21/.

Rendimiento: 6 gramos de sustancia pardo-oscura con una actividad inhibitoria relativa de unas 8,000 unidades por gramo.

15 /26^a/ Una mezcla de 154 gramos de ácido gentisílico y 37 gramos de resorcina se hierve durante 2 horas con una mezcla de 300 gramos de ácido sulfúrico concentrado, 500 gramos de agua y 100 gramos de formalina al 40 %, agitando enérgicamente y enfriando con reflujo. Se opera como en el ejemplo /14^a/.

20 Rendimiento: 120 a 140 gramos de sustancia verde-oscura con una actividad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades por gramo.

25 /27^a/ Una mezcla de 154 gramos de ácido β -resorcílico y 47 gramos de fenol se hierve durante 3 horas y media con una mezcla de 400 gramos de ácido sulfúrico concentrado 350 gramos de agua y 150 gramos de formalina al 40 %. Se sigue operando como en el ejemplo /15^a/.

Rendimiento: 150 a 170 gramos de sustancia ligera-



204485

mente parda con una actividad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades por gramo.

5 /282/ Con 10 gramos de ácido 2,5-dihidroxi-tereftálico se prepara un producto de condensación de modo análogo al descrito en el ejemplo /182/.

Rendimiento: 8 gramos de sustancia pardo-amarilla con una actividad inhibitoria relativa de unas 8,000 unidades por gramo.

10 /292/ De modo análogo al indicado en el ejemplo /182/, se condensan 10 gramos de ácido 4-hidroxiftálico. El producto de la reacción es una sustancia oscura o parda con una actividad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades por gramo.

15 /302/ En lugar de ácido β -resorcílico (ejemplo 152) se emplea ácido α -resorcílico. El producto de condensación es una sustancia ligeramente oscura con una actividad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades por gramo.

20 /312/ 100 gramos de ácido 2,4,5-trihidroxibenzóico se tratan del modo descrito en el ejemplo /212/.

Rendimiento: 70 a 80 gramos de sustancia verdinegra con una actividad inhibitoria relativa de unas 6,000 unidades por gramo.

25 /322/ 100 gramos de ácido 2,3,4-trihidroxibenzóico se tratan de igual modo como se ha descrito en el ejemplo /212/.

Rendimiento: 85 a 90 gramos de sustancia negra con una actividad inhibitoria relativa de unas 6,000 unidades por gramo.



274485

5 /33^a/ 334 gramos de ácido 2-hidroxi-5-etilbenzói-
co se mezclan con 3 litros de ácido clorhídrico al 10 % en
peso, después de lo cual se agregan 300 gramos de formalina
al 40 %. La mezcla de reacción se calienta durante 6 horas al
baño maria en ebullición.

El producto de la reacción se separa por filtración
y se lava con agua para privarlo del ácido clorhídrico.

Rendimiento: unos 300 gramos de una sustancia lige-
ramente coloreada.

10 /34^a/ 196 gramos (1 mol) de ácido 2-hidroxi-4-
acetoxibenzóico se calientan a 50^a C durante 48 horas con una
mezcla de 300 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 800
mililitros de agua y 190 gramos de formalina al 40 %. El pro-
ducto de la reacción amarillo oscuro se separa por filtración
y se lava con agua hasta que el filtrado esté libre de ácido.

15 Rendimiento: 170 a 180 gramos de una sustancia con
una actividad inhibitoria relativa de unas 5,500 unidades
por gramo.

20 /35^a/ 212 gramos de ácido 3,4-dihidroxi-5-aceto-
xibenzoico (1 mol) se condensan con formalina según se ha
descrito en el anterior ejemplo. El producto parduzco de la
reacción tiene una actividad inhibitoria relativa de unas
6,500 unidades por gramo.

25 /36^a/ 10,1 gramo de ácido -4 sulfónico-acido-
2,5-dihidroxibenzóico se disuelven en 15 mililitros de agua
y se mezclan con 4,0 mililitros de formalina al 40 % y se
hierven durante 2 horas con refrigerador de reflujo. La diso-
lución se neutraliza con carbonato amónico y se evapora a



204485

sequedad. El rendimiento de la sal amónica así obtenida del ácido sulfónico condensado llega a 10,6 gramos.

Factor inhibitorio: 6,000.

5 /37^a/ 17,2 gramos (0,1 mol) de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzóico y 3,0 gramos (0,1 mol) de formaldehído en disolución acuosa al 40 % se disuelven en caliente en una mezcla de 700 mililitros de ácido clorhídrico al 20 % y 100 mililitros de ácido acético cristalizante. La disolución se hierve al baño maria con reflujo y agitación durante 19,5 horas, durante las cuales se forma poco a poco un precipitado. Este precipitado se separa aspirándolo en caliente, se muele en un mortero, se hierve con agua y se vuelve a separar por aspiración. El producto así preparado se lava en un embudo de succión con agua caliente y se disuelve en disolución de bicarbonato sódico. La disolución se filtra y mezcla con un exceso de ácido clorhídrico diluido. El precipitado formado, se separa por aspiración se lava con agua y se seca al vacío. El producto obtenido funde entre 190 y 230^o C.

10

15

Rendimiento: 13,0 gramos. Actividad: 6,400.

20 /38/ 21,7 gramos (0,1 mol) de ácido 3-bromobenzoico y 3,0 gramos (0,1 mol) de formaldehído en disolución acuosa al 40 % se disuelven en caliente en una mezcla de 700 mililitros de ácido clorhídrico al 20 % y 100 mililitros de ácido acético cristalizante. La disolución se hierve al baño maria con reflujo y agitación durante 5 horas. El precipitado se trabaja como en el ejemplo /37^a/. El producto funde a 148^o C.

25

Rendimiento: 13,0 gramos. Actividad: 6,700.



204485

5 /39^a/ 18,9 gramos (0,1 mol) de ácido 3-clorogen-
tisídico y 3,0 gramos (0,1 mol) de formalina en disolución
acuosa al 40 % se disuelven en 700 mililitros de ácido clor-
hídrico al 20 % y 150 mililitros de ácido acético cristaliza-
ble. La disolución se hierve al baño maria con reflujo y agi-
tación durante 3,5 horas, durante las cuales se forma poco
a poco un precipitado. Este precipitado se trabaja como en
el ejemplo /37^a/. El producto no debe fundir por bajo de
275° C.

10 Rendimiento: 4,2 gramos. Actividad: 8,500.

15 /40^a/ 23,3 gramos de ácido 5-bromo- β -resorcili-
co y 3,0 gramos (0,1 mol) de formaldehído en disolución acuo-
sa al 40 % se disuelven en caliente en una mezcla de 700 milí-
litros de ácido clorhídrico al 20 % y 150 mililitros de ácido
acético cristalizable. La reacción se inicia inmediatamente
y se termina dentro de media hora. El precipitado formado se
separa por aspiración, y se trabaja como en el ejemplo /37^a/.
El producto no debe fundir por bajo de 275° C. Rendimiento:
17 gramos. Los 17 gramos obtenidos de sustancia se extraen
con éter y la fracción soluble en éter es de 15,7 gramos y
la fracción insoluble en éter es de 1,3 gramos.

20 Actividad: fracción soluble en éter, 7,400;

fracción insoluble en éter < 135.

25 /41^a/ 208 gramos de ácido gentisídico se disuel-
ven en 650 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y se en-
frían a 20° C. A una temperatura de 20° C a 25° C se agregan
a gotas y agitando 117 mililitros de formalina al 40 %. Cuan-



204485

do se ha agregado toda la formalina, se continua la agitación durante otra hora. La mezcla se precipita con una mezcla de 10 litros de agua y 5 kilogramos de hielo. El precipitado se separa por aspiración y se lava para privarlo del ácido sulfúrico. El producto de condensación así obtenido se trata con 10 litros de agua hirviendo que disuelve la sustancia polímera baja de menor valor, y se filtra en caliente. El residuo insoluble se seca a la temperatura del local. Rendimiento: 255 gramos. La sustancia que es soluble con un pH de 7, proporciona un factor inhibitorio de 28,000.

/42^a/ 208 gramos de ácido gentisídico se disuelven en una mezcla de 700 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y 500 mililitros de alcohol etílico. Se agregan 100 mililitros de formalina al 40 % a gotas y agitando enérgicamente a 5^a C - 10^a C. Después de agregar toda la formalina, se efectúa durante otras 3 horas la agitación a esa temperatura. La mezcla se trata luego como se ha descrito en el ejemplo /41^a/. El producto es ligeramente amarillo. Rendimiento: 125 gramos. Factor inhibitor: 11,000.

/43^a/ 300 mililitros de ácido sulfúrico se mezclan a 0^a hasta 5^a C con 100 mililitros de formalina al 40 %, después de lo cual se agrega a gotas una disolución de 200 gramos de ácido β -resorcílico en 600 mililitros de alcohol absoluto, agitando a 0^a hasta 5^a C. Después de la adición de la formalina se continua la agitación durante otra hora a 0^a C después de lo cual la mezcla se echa sobre 3 kilogramos de hielo. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua



204485

para privarlo del ácido sulfúrico. La sustancia se trata con 2 litros de agua hirviendo, se separa por filtración en caliente y se seca al vacío a 30° C - 35° C. Rendimiento: 170 gramos de sustancia blanca. Factor inhibidor: 7,500.

5 /442/ 56,3 gramos de ácido 3-clorogentísico se disuelven en 210 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y agitando a 0° - 5° C se agregan a gotas 24,5 mililitros de formalina al 40 % y la disolución se enfría a 0° C. después de agregar la formalina se continua la agitación durante otra hora a 0° C - 5° C. El producto se precipita con 1,5 litros de agua. El precipitado se separa por aspiración, se lava con agua y se disuelve en disolución de bicarbonato. después de filtrar se precipita el filtrado con ácido clorhídrico. Se separa por aspiración el filtrado y se extrae con éter.

10

15 La sustancia insoluble en éter se trata con 1 litro de agua hirviendo, se filtra en caliente y se seca a la temperatura del local. Rendimiento: 20 gramos. Factor inhibidor: 22,000.

 /452/ 11,7 gramos de ácido bromogentísico se disuelven en 50 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 2,0 mililitros de formalina al 40 % se agregan a gotas y agitando a 5° C - 10° C. después de terminar la adición de formalina se continua la agitación durante otra hora y media a 10° C - 15° C. La mezcla se echa en 600 mililitros de agua. La sustancia precipitada se separa por aspiración, se disuelve en disolución de bicarbonato y se filtra. El filtrado se precipita con ácido clorhídrico. El precipitado se trata con 50 mililitros de agua hirviendo. El residuo insoluble se se_

20

25



204485

para en caliente por aspiración y se seca a la temperatura del local. Rendimiento: 8,0 gramos. Factor inhibidor: 2,800.

5 /46^a/ 187 gramos de ácido p-hidroxibenzóico se condensan del modo descrito en el ejemplo /41^a/. Rendimiento: 170 gramos. Factor inhibidor: 10,000.

/47^a/ 229 gramos de ácido floroglucinol-carboxílico se condensan según el ejemplo /41^a/. Rendimiento: 230 gramos: Factor inhibidor: 11,500

10 /48^a/ 245 gramos de ácido 2-hidroxi-1-naftoico se condensan de modo análogo al descrito en el ejemplo /42^a/. Rendimiento: 210 gramos. Factor inhibidor: 10,300.

/49^a/ 23 gramos de ácido 4-cianosalicílico se condensan según lo descrito en el ejemplo /41^a/. Rendimiento: 15 gramos. Factor inhibidor: 9,200.

15 /50^a/ Una mezcla de 15,4 gramos de ácido gentisícico y 3,7 gramos de resorcina se disuelven a 0^o C en 50 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. Agitando a 0^o - 5^o C se agregan a gotas 10,0 mililitros de formalina al 40 %. Se sigue trabajando según el ejemplo /41^a/. Rendimiento: 7,0 gramos: Factor inhibidor: 9,100.

20 /51^a/ 10,1 gramos de ácido 2,5-dihidroxibenzóico-ácido -4-sulfónico se disuelven en 20 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. A 20^o C - 25^o C y agitando se agregan a gotas 4,0 mililitros de formalina al 40 %. Después se continua la
25 agitación durante otras 5 horas a 20^o C. Se disuelve la mezcla en agua y el ácido sulfúrico se precipita con carbonato bórico. El BaSO₄ se separa por aspiración y el posible exceso de bario



204485

se separa por precipitación del filtrado con carbonato amónico, el cual se agrega hasta una posible reacción alcalina. Se filtra. La disolución se evapora al baño maría y se seca a 80° C. La sal amónica así obtenida del ácido sulfónico condensado llega a 9,5 gramos. Factor inhibidor: 8,200.

/52^a/ 11,0 gramos del producto de condensación obtenido según el ejemplo /41^a/ y 26,0 gramos de $\text{Na}_2\text{SO}_3 + 7\text{H}_2\text{O}$ se disuelven en 150 mililitros de agua y se hierven durante 2 horas. Se filtra la disolución. Se agregan 13,0 gramos de ácido oxálico y la disolución se hierve hasta que desaparece todo el SO_2 . Después se evapora la disolución sucesivamente y se separa por aspiración el oxalato de sodio cristalizado difícilmente soluble. El residuo se trata con 2 x 50 mililitros de alcohol para separar por disolución el ácido oxálico libre. Su residuo insoluble se seca a 80° C. Rendimiento: 8,5 gramos. Factor inhibidor: 20,000.

/53^a/ 17,4 gramos de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzóico se disuelven en 75 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. A 15° C - 20° C se agregan 7,5 mililitros de formalina al 40 %. Una vez agregada toda la formalina, se continúa la agitación durante otra hora. El producto de reacción se trata según el ejemplo /41^a/ . Rendimiento: 16,8 gramos. Factor inhibidor: 2,250.

/54/ Como en el ejemplo /53^a/, pero con la diferencia de que en lugar de 17,4 gramos de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzóico se emplean 15,4 gramos de ácido o-pirocatecu. Rendimiento: 15,0 gramos. Factor inhibidor: 4,600.



204485

/55^a/ Como en el ejemplo /53/, en el que el ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico se reemplaza por 17,0 gramos de ácido gálico. Rendimiento: 18,2 gramos. Factor inhibidor: 11,200.

5 /56^a/ Como en el ejemplo /53^a/, en que el ácido 3-cloro-4-hidroxibenzóico se reemplaza por 17,0 gramos de ácido 4-hidroxigentisíico. Rendimiento: 14,3 gramos. Factor inhibidor: 9,100.

10 /57^a/ Como en el ejemplo /53^a/, en que el ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico se reemplaza por 18,2 gramos de ácido 4-hidroxiftálico. Rendimiento: 17,0 gramos. Factor inhibidor: 5,600.

15 /58^a/ Como en el ejemplo /53^a/, en que el ácido 3-cloro-4-hidroxibenzóico se reemplaza por 20,2 gramos de ácido monoacetyl-gentisíico. Rendimiento: 22,5 gramos. Factor inhibidor: 10,300.

/59^a/ Como en el ejemplo /41^a/, pero con la diferencia de que en lugar de 117 mililitros de formalina al 40 %, se emplean 46,5 gramos de trihidroximetileno.

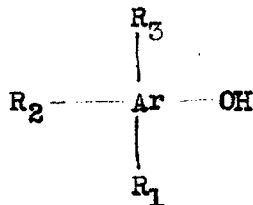


20 4 4 8 5

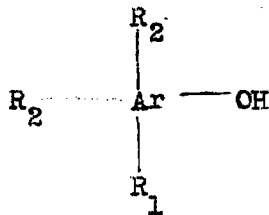
N O T A

La presente patente de invención, consta de las siguientes reivindicaciones:

1^a. - Procedimiento para preparar productos de condensación biológicamente activos, caracterizado por condensar con formaldehído un hidroxido aromático de la fórmula general



designada después por X, o una mezcla del mismo con un hidroxido compuesto aromático de la fórmula general



designada después por Y, o una mezcla del mismo, en las cuales R_1 representa un H, OH, SO_3H , un halógeno, CN, un alquilo, amino, alcoxi, nitro o aciloxi; R_2 representa lo mismo que R_1 y además COOH,

R_3 representa COOH ó SO_3H y

Ar designa un núcleo de benzeno ó de naftalina.



204485

2ª. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1ª, caracterizado porque Y está constituido por hidroxi-ácidos aromáticos.

5 3ª. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 2ª, caracterizado porque X e Y son idénticos.

4ª. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1ª a 3ª, caracterizado porque como agente condensador se emplea un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

10 5ª. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1ª a 4ª, caracterizado porque como agente condensador se emplea un álcali por ejemplo un hidróxido alcalino.

15 6ª. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1ª a 5ª, caracterizado porque el formaldehído necesario para la reacción se forma en la mezcla de reacción por sustancias que desarrollan formaldehído, tales como metilal, trihidroxi-metileno, cloruro de metileno, formaldehído-diethyl acetal, alcohol metílico.

25 7ª. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1ª a 6ª, caracterizado porque según una modificación del mismo, después de la condensación se introducen en los núcleos aromáticos ciertas sustancias, como SO_3H , halógeno y COOH ó porque se obtienen ciertos sustituyentes por conversión de los sustituyentes presentes en los compuestos aromáticos primitivos, por ejemplo de un grupo nitro se obtiene un grupo amino.



204485

8a. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 4a, caracterizado porque la reacción se realiza en ácido sulfúrico concentrado.

5

9a. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 4a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una mezcla de ácido sulfúrico y de disolventes alifáticos del grupo que comprende alcoholes, ácidos éteres e hidrocarburos, siendo la concentración del ácido sulfúrico de por lo menos 50 %.

10

10a. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1a a 9a, caracterizado porque el formaldehído se introduce en la reacción en tales proporciones que por lo menos 0,7 mol de formaldehído se empleen para conjuntamente 1 mol de X más Y.

15

11a. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 10a, caracterizado porque por 1 mol de X más Y se emplean 0,8 hasta 1,5 mol de formaldehído.

20

12a. - Procedimiento para preparar productos de condensación biológicamente activos partiendo de hidroxil-ácidos aromáticos -.

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

La cual consta de veintinueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Julio 1952. -

GUILLERMO ROEB

[Handwritten signature]