



204486

204486

Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención,
por veinte años en España

a favor de

la r.s. AB FERROSAN
- sociedad sueca -

residente en

Malmö (Suecia) Celsiusgatan, 35

por:

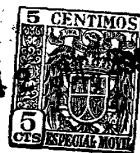
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DEL
TRIARILMETANO BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS "

INVENTORES: D. Ladislaus Arthur Hahn,
D. Gösta Ekstrom, y
D. Ernst Frank,
los tres de nacionalidad sueca.

- - - - -

12
204486

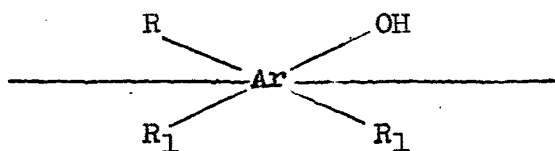
El presente invento se refiere a derivados del triarilmetano, los cuales han demostrado actividad terapéutica en el tratamiento de la artritis reumatoide. El principio del procedimiento para preparar estos derivados de triarilmetano, es el de reemplazar uno de los átomos de hidrógeno en el puente del metileno de diversos derivados de diarilmetano por un radical arílico, que puede contener uno o más grupos OH y posiblemente otros radicales, p. ej. COOH y SO₃H. Nuestros ensayos clínicos han demostrado que se logra una elevada actividad terapéutica si al preparar los derivados de triarilmetano se parte de derivados policondensados de diarilmetano en lugar de los correspondientes compuestos monómeros. Los derivados policondensados de diarilmetano se obtienen preferentemente por la acción de un exceso de formaldehído sobre un fenol, naftol o derivado de éstos. Los derivados de triarilmetano, a los que se refiere el presente invento, están sustituidos con grupos ácidos (COOH o SO₃H) y por grupos hidroxilo. Pueden también contener otros radicales, como halógeno, alquilo, alcoxi, aciloxi, alquilamino, acilamino, nitro, arilo o CN. El procedimiento según el invento consiste en condensar un compuesto aromático del tipo Y en presencia de un agente oxidante y un ácido mineral con un derivado de diarilmetano del tipo X en un compuesto de triarilmetano. En relación con esto es indiferente el derivado de diarilmetano que durante esta reacción exista como sustancia acabada y aislada o cuál sea la condensación en el de-



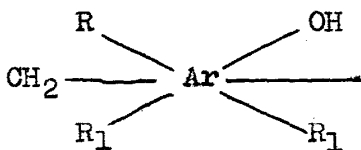
204486

derivado de triarilmetano que se efectúe mediante la acción de un compuesto aromático del tipo Y y un agente oxidante sobre un derivado de diarilmetano en estado naciente.

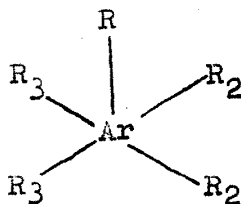
En el último caso citado, por consiguiente, se agrega a la mezcla de reacción, en lugar del derivado completo de diarilmetano, por un lado, un hidroxicompuento aromático o una mezcla de estos compuestos, y por otro lado formaldehído. Los derivados de diarilmetano del tipo X que toman parte en la reacción pueden ser compuestos monómeros o polímeros. No puede señalarse una fórmula exacta para los mismos. Sin embargo, puede admitirse que están constituidos por cadenas que pueden ser rectas y ramificadas, construidas por segmentos según la fórmula inferior y acoplados entre sí por puentes de metileno.

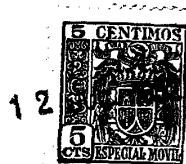


En el caso de la ramificación, si la hay, de la cadena, R y R₁ se reemplazan por



El compuesto aromático arriba citado del tipo Y puede ser un compuesto según la fórmula general



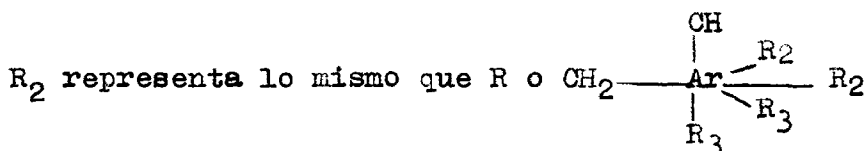


204486

o una mezcla de los mismos.

En las fórmulas anteriores R representa H, OH, SO₃H, halógeno, alquilo, alcoxi, aciloxi, acilamino, alquilamino, nitro o CN,

5 R₁ representa lo mismo que R o COOH, arilo, aralquilo, sulfonamida o sulfona,



10 R₃ representa lo mismo que R₂ o COOH, arilo, aralquilo, sulfonamida y sulfona, y

Ar representa un núcleo de benceno o de naftaleno.

En algunos casos se ha creído ser ventajoso introducir ciertos sustituyentes en los núcleos aromáticos después de la condensación de los derivados de difenilmetano en derivados de trifenilmetano. Ejemplos de los grupos que preferentemente pueden introducirse de este modo son COOH, SO₃H y halógeno. Otros sustituyentes en los productos finales pueden obtenerse por sus

15 sustituyentes ya existentes que se transforman en ellos. Así, p. ej. el grupo ciano puede transformarse en un grupo carboxilo, o un grupo nitro puede reducirse en un grupo amino.

20

E J E M P L O S

25 1.- 2,2',2'',5,5',5''-hexahidroxi-3,3',3''-tricarboxi-trifenilmetano.

20 gramos de ácido gentisícico se disuelven en una mezcla de 150 gramos de ácido sulfúrico concentrado y 40 gramos de alcohol metílico. La disolución se calienta al baño maría a



204486

60°C y agitando se agregan 15 gramos de NaNO_2 finamente pulverizado. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Después del desprendimiento de gas óxido de nitrógeno, el color de la disolución se torna rojo. La mezcla se echa luego en agua fría, se agita durante un rato y se filtra. El precipitado se disuelve en una disolución de hidróxido sódico y se reprecipita con ácido clorhídrico. Rendimiento: 18 gramos.

5

10

2.- 2,2',2'',4,4',4'',6,6',6''-nonahidroxi-3,3',3''-tricarboxi-trifenilmetano.

El procedimiento es el mismo que en el ejemplo 1, a excepción de que en lugar de ácido gentisíico se emplea ácido 2,4,6-trihidroxibenzóico.

15

3.- 2,2',2'',4,4',5''-hexahidroxi-3,3',3''-tricarboxi-trifenilmetano.

20

2,5 gramos de nitrito sódico se pulverizan y mezclan con una mezcla de 5 gramos de metileno-di(ácido 2,4-dihidroxibenzoico) finamente pulverizado y 2,5 gramos de ácido 2,5-dihidroxibenzóico. Enfriando con hielo se agregan 52 gramos de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se agita hasta que aparece el gas rojo óxido de nitrógeno. La mezcla negra homogénea se echa agitando en agua fría y la agitación se continúa durante algunas horas hasta que el precipitado se torna fácil de filtrar. Se filtra el precipitado y el ácido libre se precipita con ácido clorhídrico. Se filtra y se lava con agua y se seca en vitrina de secado al vacío.

25

4.- 4,4',2'',5''-tetrahidroxi-3,3',3''-tricarboxi-trifenilmetano.

Según lo indicado en el ejemplo 3, se hacen reaccionar



204486

2,5 gramos de nitrito sódico, 5 gramos de ácido metileno-disalicílico y 2,5 gramos de ácido 2,5-dihidroxibenzóico.

5.- 2'',3'',4,4',6''-pentahidroxi-3,3',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

5 Según lo dicho en el ejemplo 3, se hacen reaccionar 2,5 gramos de nitrito sódico, 5 gramos de ácido metileno-disalicílico y 2,5 gramos de ácido 2,4,5-trihidroxi-benzóico.

6.- 3,3',3'',4,4',4''-hexahidroxi-5,5',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

10 El procedimiento es el mismo que en el ejemplo 1, a excepción de que en lugar de ácido gentisícico se emplea ácido 2,3-dihidroxi-benzóico.

7.- 2,2',2'',4,4',4''-hexahidroxi-3,3',3''-tricarboxi-trifenilmetano.

15 El procedimiento es el mismo que en el ejemplo 1, a excepción de que en lugar de ácido gentisícico se emplea ácido γ -resorcílico y de que el alcohol metílico se reemplaza por 1,8 gramos de trihidroxi-metileno. La cantidad de NaNO_2 se reduce a 10 gramos.

20 8.- 4,4',4''-trihidroxi-3,3',3''-tribromo-5,5',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

25 32 gramos de ácido 3-bromosalicílico se disuelven en una mezcla de 150 gramos de ácido sulfúrico concentrado y 5,0 mililitros de formalina al 40 %. La disolución se enfría a 10°C y agitando se agregan 10 gramos de NaNO_2 finamente pulverizado en pequeñas porciones y a una temperatura no superior a + 10°C. Después de agregar el nitrito, se continúa la agitación durante otra media hora, después de lo cual la mezcla de



204486

reacción se echa en agua fría. Después de un rato se filtra el precipitado. Rendimiento: 27 gramos.

9.- 4,4',4'',5,5',6,6'-heptahidroxi-2''-acetoxi-2,2',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

5 25 gramos de ácido metileno-digálico se mezclan con 25 gramos de ácido 2-hidroxi-4-acetoxi-benzóico y 25 gramos de NaNO_2 y en pequeñas porciones y agitando se agregan a 125 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura en la mezcla de reacción debe hallarse entre 0 y + 5°C. La agitación se continúa durante otra media hora a la misma temperatura, después de lo cual el líquido se echa sobre una mezcla de 0,25 kilogramos de hielo y 1 kilogramo de agua. Después de algunas horas se separa por filtración el precipitado rojo oscuro, se lava, se hierve y se seca. Rendimiento: aproximadamente 22 gramos.

10 10.- 2,2',4,4',4''-pentahidroxi-2''-metilamino-5,5',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

15 Esta sustancia se prepara de modo análogo al descrito en el ejemplo 9, a excepción de que en lugar de ácido metileno-digálico se emplea ácido metileno-di- β -resorcílico y en lugar de ácido 2-hidroxi-4-acetoxi-benzóico se emplea ácido 4-metilaminosalicílico.

20 11.- 2,2',4,4',4''-pentahidroxi-3'',5,5',5''-tetracarboxi-trifenil-metano.

25 10 gramos de ácido metileno-di- β -resorcílico se mezclan con 6 gramos de ácido 2-hidroxi-isoftálico y agitando se incorporan a una mezcla previamente preparada de 5 gramos de nitrito sódico y 50 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura no se debe dejar pasar de + 10°C. Después de la incorporación, se agita la mezcla de reacción durante otra ho-



204486

na y después se echa en una mezcla de 200 gramos de hielo y 150 mililitros de agua. Después de algunas horas se separa por filtración el precipitado pardo rojizo, se lava, se hierve y se seca. Rendimiento: aproximadamente 12 gramos.

5 12.- Acido 2,2',3',4,4',6''-hexahidroxi-2'',5,5''-tri-carboxi-trifenil-metano-5''-sulfónico.

Se procede de modo análogo al ejemplo 11, a excepción de que en lugar de ácido hidroxí-isoftálico se emplean 7 gramos de ácido 2,5-dihidroxi-benzóico-ácido 4-sulfónico. La mezcla de reacción se echa en agua con hielo y el ácido sulfúrico se precipita con carbonato bórico. Por aspiración se separa el sulfato bórico y el bario en exceso se precipita del filtrado con carbonato amónico que se agrega hasta reacción alcalina. Después de filtrar, se evapora el filtrado al baño maría y se seca a 80°C. La sal amónica así obtenida importa aproximadamente 14 gramos.

10

15

13.- 2,2',2''-trihidroxi-5,5',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

20 gramos de ácido 4-hidroxibenzóico se disuelven en una mezcla de 150 gramos de ácido sulfúrico concentrado y 40 gramos de alcohol metílico. La disolución se calienta al baño maría a 60°C y agitando se agregan 15 gramos de NaNO₂ finamente pulverizado. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Cuando se desarrolla óxido gaseoso de nitrógeno, el color de la disolución se torna rojo. Luego la mezcla se echa en agua fría, se agita durante un rato y se filtra. El precipitado se disuelve en una disolución de hidróxido sódico y se reprecipita con ácido clorhídrico. Rendimiento: 18 gramos.

20

25



12
204486

14.- 4,4',2''-trihidroxi-3,3',4''-tricarboxi-trifenil metano.

5
2,5 gramos de nitrito sódico se pulverizan y mezclan con una mezcla de 5 gramos de metileno-di(ácido 2-hidroxi-benzóico) finamente pulverizado y 2,5 gramos de ácido 3-hidroxi-benzóico. Enfriando con hielo se agregan 52 gramos de ácido sulfúrico concentrado, después de lo cual la mezcla de reacción se agita hasta que aparece el gas rojo de óxido de nitrógeno. La mezcla homogénea oscura se echa agitando en agua fría y se
10 continúa la agitación durante algunas horas hasta que el precipitado se torna fácil de filtrar. Se filtra el precipitado y se disuelve en la cantidad teórica de disolución de hidróxido sódico. Después de filtrar se precipita el ácido libre mediante ácido clorhídrico, se filtra y lava con agua. Se seca en vitrina
15 secadora al vacío. Rendimiento: 4,0 gramos.

15.- 4,4',2''-trihidroxi-3,3',5''-tricarboxi-trifenil metano.

El procedimiento es el mismo que el del ejemplo 14, a excepción de que en lugar de ácido 3-hidroxi-benzóico se emplea
20 ácido 4-hidroxi-benzóico.

16.- 2,2',2'',4,4'-pentahidroxi-5,5',4''-tricarboxi-trifenilmetano.

25 2,5 gramos de nitrito sódico se pulverizan y mezclan con una mezcla de 5 gramos de metileno-di(ácido 2,4-dihidroxi-benzóico) finamente pulverizado y 2,5 gramos de ácido 3-hidroxi-benzóico. Enfriando con hielo se agregan 52 gramos de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se agita hasta que aparece el gas rojo de óxido de nitrógeno. La mezcla oscu-



1952

204486

ra homogénea se echa agitando en agua fría y la agitación se continúa algunas horas hasta que el precipitado se torna fácil de filtrar. Se filtra el precipitado y el ácido libre se precipita con ácido clorhídrico. Se filtra y lava con agua y se seca en vitrina de secado al vacío.

5

17.- 2,2',2'',4,4''-Pentahidroxi-5,5',5''-tricarboxi-trifenilmetano.

El procedimiento es el mismo que en el ejemplo 16, a excepción de que en lugar de ácido 3-hidroxi-benzóico se emplea ácido 4-hidroxi-benzóico.

10

18.- 2,2',2'',4,4',4''-hexahidroxi-6,6',6''-tricarboxi-trifenilmetano.

30 gramos de nitrito sódico se incorporan agitando y enfriando a 210 mililitros de ácido sulfúrico concentrado.

15

Después se agregan en pequeñas porciones 66 gramos de ácido α -resorcílico y luego, a una temperatura no superior a +5°C, se agregan 6,0 gramos de p-formaldehído. La agitación se continúa durante algunos minutos más, y después el líquido de reacción se echa sobre una mezcla de 0,3 kilogramos de hielo y 1,5 mililitros de agua. Después de algunas horas se filtra el precipitado rojo oscuro. Rendimiento: 55 gramos.

20

19.- 4,4',5,5',6,6',6''-heptahidroxi-5''-cloro-2,2',3''-tricarboxi-trifenilmetano.

25 gramos de ácido metileno-digálico se mezclan con 25 gramos de ácido 3-cloro-4-hidroxi-benzoico y 25 gramos de NaNO_2 y en pequeñas porciones y agitando se incorporan a 125 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura en la mezcla de reacción debe encontrarse entre 0 y +5°C. Se continúa

25



204486

la agitación durante media hora a la misma temperatura y después el líquido se echa sobre una mezcla de 0,25 kilogramos de hielo y 1 kilogramo de agua. Después de algunas horas el precipitado oscuro se separa por filtración, se lava, se hierve y se seca. Rendimiento: aproximadamente 25 gramos.

20.- Acido 2,2',2'',4,4'-pentahidroxi-5,5'-dicarboxi-
-trifenilmetano-5''sulfónico.

10 10 gramos de ácido metileno-di- β -resorcílico se mezclan con 6 gramos de ácido 4-fenol-sulfónico y agitando se incorporan a una mezcla previamente preparada de 5 gramos de nitrito sódico y 50 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura no debe exceder de +10°C. Después de la incorporación se agita la mezcla de reacción durante otra hora y luego se echa en una mezcla de 200 gramos de hielo y 150 mililitros de agua. El ácido sulfúrico se precipita con carbonato bórico, se separa por aspiración el sulfato bórico y del filtrado se precipita el bario en exceso con carbonato amónico, que se agrega hasta reacción alcalina. Después de la filtración se evapora el filtrado al baño maría y se seca a 80°C. La sal amónica así obtenida llega aproximadamente a 12 gramos.

25 21.- 1 kilogramo de ácido p-hidroxibenzóico se hierve durante 2 horas con una mezcla de 1 kilogramo de ácido clorhídrico concentrado, 4 kilogramos de agua, y 1,3 kilogramos de formalina al 40 %, agitando y con reflujo. El producto de la reacción forma una masa fluida espesa, de la que se decanta el ácido clorhídrico líquido. Después de enfriar se pulveriza la sustancia y se lava con agua caliente de 60°C. Rendimiento: 870 gramos de una sustancia casi blanca con una actividad in-



204486

5 inhibitoria relativa de aproximadamente 5.500 unidades por gramo. De este producto se mezclan 20 gramos con 14 gramos de resorcina y agitando se incorporan a una mezcla previamente preparada de 18 gramos de nitrito sódico y 125 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura de reacción debe encontrarse por bajo de 25°C. Después de la incorporación la mezcla de reacción se agita durante otra hora y luego se echa en una mezcla de 0,2 kilogramos de hielo y 0,4 kilogramos de agua.

10 Después de algunas horas se separa por filtración el precipitado pardo rojizo, se lava, se hierve y se seca. Rendimiento: aproximadamente 30 gramos.

15 22.- A una mezcla de 1,3 litros de ácido sulfúrico concentrado y 2,6 litros de agua se agrega 1 kilogramo de ácido β -resorcílico y 0,5 kilogramos de formalina al 40 %. Toda la mezcla se hierve durante 3 horas con reflujo y agitación. Se filtra el líquido en caliente y el precipitado se lava con agua hasta que el filtrado quede libre de ácido sulfúrico. Se seca al vacío a 40-50°C. Rendimiento: 0,9 kilogramos de sustancia pardo rojiza con una actividad inhibidora relativa de aproximadamente 6,000 unidades por gramo. 200 gramos de este producto se mezclan con 150 gramos de ácido gálico y agitando se incorporan a una mezcla previamente preparada de 150 gramos de nitrito sódico y 0,7 kilogramos de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura por bajo de 30°C. Después de la incorporación se agita la mezcla de reacción durante otra hora y luego se echa en una mezcla de 3,5 kilogramos de hielo y 3 kilogramos de agua. Después de algunas horas se separa por filtración el precipitado oscuro, se lava, se hierve y se seca. Rendimien-

20

25



204486

to: aproximadamente 250 gramos.

5 23.- 208 gramos de ácido gentisícico se disuelven en
650 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y se enfría a
20°C. A una temperatura de 20 a 25°C y agitando se agregan a
gotas 117 mililitros de formalina al 40 %. Después de agregar
toda la formalina se continúa la agitación durante otra hora.
La mezcla se precipita con una mezcla de 10 litros de agua y
5 kilogramos de hielo. Se separa por aspiración el precipita-
do y se lava para eliminar el ácido sulfúrico. El producto de
10 condensación así obtenido se trata con 10 litros de agua hir-
viendo, que disuelve las sustancias polímeras bajas de poco
valor y se filtra en caliente. El residuo insoluble se seca a
la temperatura del local. Rendimiento: 255 gramos. La sustan-
cia que es soluble con pH 7, proporciona un factor inhibidor
15 de 28,000. Se mezclan 100 gramos de este producto con 50 gra-
mos de ácido gentisícico y agitando se incorporan a una mezcla
previamente preparada de 50 gramos de nitrito sódico y 0,3 ki-
lógramos de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura no se
deja subir por encima de +10°C. Después de la incorporación
20 se agita la mezcla de reacción durante otra hora y luego se
echa en una mezcla de 1,5 kilogramos de hielo y 1,3 kilógra-
mos de agua. Después de algunas horas se separa por filtración
el precipitado negro verdoso, se lava, hierve y seca. Rendi-
miento: 110 a 125 gramos.

25 24.- Se procede de modo análogo al ejemplo 22, a ex-
cepción de que en lugar de ácido gálico se emplean 140 gramos
de ácido gentisícico.

25.- Se procede de modo análogo al ejemplo 22, a ex-



204486

cepción de que en lugar de ácido gálico se emplean 115 gramos de floroglucina.

5 26.- Como en el ejemplo 23, a excepción de que en lugar de ácido gentísicico se emplean 50 gramos de ácido β -resorcílico.

27.- De modo análogo al ejemplo 23, a excepción de que en lugar de ácido gentísicico se emplean 110 gramos de ácido gálico.

10 28.- 40 gramos de derivado del difenilmetano policondensado, preparado con ácido γ -resorcílico y formaldehído, se mezclan con 30 gramos de nitrito sódico y 30 gramos de ácido p-hidroxibenzóico. En pequeñas porciones y agitando se incorpora la mezcla a 300 mililitros de ácido sulfúrico concentrado a una temperatura no superior a 30°C. La mezcla de reacción
15 se agita durante otra hora y luego se echa en una mezcla de 0,5 kilogramos de hielo y 0,7 kilogramos de agua. Algunas horas después se separa el precipitado por filtración, se lava, hierve y seca. Rendimiento: aproximadamente 50 gramos de sustancia parda.

20 29.- De modo análogo al ejemplo 28, a excepción de que en lugar de ácido p-hidroxibenzóico se emplean 35 gramos de ácido 3,4-dihidroxi-benzóico.

25 30.- De modo análogo al ejemplo 28, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 42 gramos del policondensado preparado de ácido vanílicico y formaldehído y ácido p-hidroxibenzóico con 33 gramos de ácido vanílicico.

31.- Análogo al ejemplo 28, a excepción de que el de-



204486

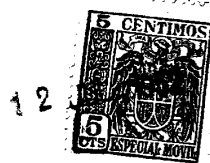
rivado de difenilmetano se sustituye por 45 gramos del policondensado preparado de ácido floroglucinol carboxílico y formaldehido y ácido p-hidroxibenzoico con 33 gramos de ácido α -resorcílico.

5 32.- 5 gramos de derivado polímero de difenilmetano, preparado de ácido 4-metil-salicílico y formaldehido, 2,5 gramos de nitrito sódico y 3 gramos de ácido floroglucinol-carboxílico se dividen finamente y se mezclan. Enfriando se incorporan ciudadosamente (temperatura no superior a 30°) 55 gramos de
10 ácido sulfúrico concentrado y después la mezcla de reacción se agita hasta que aparece el gas rojo de óxido de nitrógeno. La mezcla oscura homogénea se echa en agua de hielo agitando. Después de algunas horas se filtra el precipitado y se lava con
15 agua. Puede purificársele disolviéndolo en una cantidad teórica de hidróxido sódico filtrando y precipitando con ácido clorhídrico. Rendimiento: aproximadamente 5 gramos.

20 33.- De modo análogo al ejemplo 23, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 120 gramos del producto polímero preparado de ácido 2-hidroxi-1-naftoico y formaldehido, y el ácido gentisílico por 100 gramos de β -naftol.

25 34.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 5 gramos del derivado polímero de difenilmetano preparado con ácido 4-ciano-salicílico y formaldehido y el ácido floroglucinol-carboxílico por 2,5 gramos de ácido β -resorcílico.

35.- De modo análogo al ejemplo 21, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 20 gramos del polimerizado mixto preparado de ácido β -resorcílico, fenol y



204486

formaldehido y la resorcina por ácido gentisícico.

5 36.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 5 gramos del producto polímero preparado de ácido 4-hidroxiftálico y formaldehido, y el ácido floroglucinol-carboxílico, por 4 gramos de ácido ftalico.

10 37.- De modo análogo al ejemplo 28, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 45 gramos de la sustancia polímera preparada de ácido 2-hidroxi-4-acetoxi-benzóico y formaldehido, y el ácido p-hidroxi-benzóico por 30 gramos de ácido β -resorcílico.

15 38.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 7 gramos del producto polímero preparado de ácido 2,5-dihidroxi-benzóico-ácido 4-sulfónico y formaldehido, y el ácido floroglucinol-carboxílico por 4 gramos de ácido gentisícico. La mezcla de reacción se echa en agua de hielo y el ácido sulfúrico se precipita con carbonato bórico. Se separa por aspiración el sulfato bórico y del filtrado se precipita el bario en exceso con carbonato amónico que se agrega hasta reacción alcalina. Después de filtrar se evapora el filtrado al baño maría y se seca a 80°C. La sal amónica así obtenida llega a 9 gramos.

20

25 39.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que el derivado de difenilmetano se sustituye por 6 gramos de la sustancia polímera preparada de ácido 3-cloro-gentisícico y formaldehido, y el ácido floroglucinol-carboxílico por 4,5 gramos de ácido 3-cloro-gentisícico.

40.- 10 gramos del compuesto preparado en el ejemplo



204486

31 se disuelven en 100 mililitros de cloroformo. Agitando y en friando se agrega durante media hora una disolución de 5 gramos de bromo en 50 mililitros de cloroformo. Después de evaporar el disolvente, la sustancia se purifica hirviéndola con agua.

41.- 5 gramos del compuesto preparado en el ejemplo 21 se suspenden en una mezcla de 25 gramos de bicarbonato sódico y 50 mililitros de agua. La suspensión se calienta durante 4 horas al baño maría mientras se hace pasar simultáneamente anhídrido carbónico. Después de enfriar se precipita el producto carboxilado por adición de ácido clorhídrico diluido hasta reacción ácida al congo.

42.- 11,0 gramos del producto de condensación obtenido según el ejemplo 21 y 26 gramos de sulfito sódico cristalizado se disuelven en 150 mililitros de agua y se hierven durante 2 horas. Se filtra la disolución y el filtrado se hierve después de agregar 13 gramos de ácido oxálico, hasta que desaparece todo el anhídrido sulfuroso. Luego sucesivamente se evapora la disolución y el oxalato, solo cristalizado ligeramente soluble, se separa por aspiración. Cuando ya no cristaliza más el oxalato, se evapora el disolvente a sequedad. El residuo se trata con 2 X 50 mililitros de alcohol con objeto de dejar libre el ácido oxálico. El residuo insoluble se seca a 80°C. Rendimiento: 9 gramos.

43.- 20 gramos de ácido N-acetil-4-hidroxi-antranílico se agitan durante 48 horas con una mezcla de 60 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 120 mililitros de agua y 8 gramos de formalina al 40 %, a 35-40°C. El producto de la reacción se separa por filtración y se lava con agua hasta eliminar el áci



204486

do sulfúrico. Se seca al vacío. 10 gramos del producto oscuro de condensación se tratan con 8 gramos de nitrito sódico, 8 gramos de ácido p-hidroxibenzóico y 150 mililitros de ácido sulfúrico concentrado según el procedimiento del ejemplo 21.

5 44.- 18,5 gramos de ácido 2-dimetilamino-4-hidroxibenzóico se hierven con reflujo durante 4 horas con una mezcla de 100 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, 100 mililitros de agua y 8 gramos de formalina al 40 %. El producto de la reacción se separa por filtración, se lava para privarlo del ácido
10 clorhídrico con agua y se seca al vacío. 10 gramos del producto de condensación se tratan con 9 gramos de nitrito sódico, 9 gramos de ácido 4-nitro-salicílico y 150 mililitros de ácido sulfúrico siguiendo el procedimiento del ejemplo 21.

15 45.- 300 gramos de resorcina se disuelven en 2 litros de ácido clorhídrico diluido (1:5). 200 gramos de formalina al 40 % se agregan luego y la mezcla se hace rápidamente. Después de dos días se separa por filtración el precipitado rojizo, se lava con agua y se seca al vacío. Rendimiento: 310 gramos. 20
20 gramos del producto de condensación se tratan con 10 gramos de nitrito sódico, 10 gramos de ácido gálico y 100 mililitros de ácido sulfúrico concentrado según el procedimiento del ejemplo 21.

25 46.- El producto obtenido en el ejemplo 44 se disuelve en un pequeño exceso de hidróxido sódico y se hidrogena con paladio e hidrógeno. Después de filtrar se ajusta el pH del filtrado a 4-4,5. Así se precipita el compuesto de trifenilmetano con un grupo amino libre.

47.- 5 gramos del derivado de trifenilmetano obtenido se



204486

gún el ejemplo 34 se hierven con 100 mililitros de ácido sulfúrico diluido (1+1) durante 48 horas. Después de diluir con agua se filtra el precipitado oscuro, se lava con agua y seca al vacío. Por titulación se demuestra que el grupo CN se ha saponificado en el grupo carboxilo.

5

48.- Se disuelven 50 g. de 6-nitrofenol en 200 mililitros de etanol. Agitando vivamente se incorpora de una vez una mezcla de 120 mililitros de ácido clorhídrico diluido (1:3) y 30 mililitros de formalina al 40 %. Después de agitar durante 24 horas se separa el precipitado por filtración, se lava y se seca. Rendimiento: aproximadamente 50 gramos de sustancia pardamarillenta. 20 g. del producto de condensación se tratan con 10 g. de nitrito sódico, 10 g. de ácido β -resorcílico y 100 mililitros de ácido sulfúrico, según el procedimiento del ejemplo 21.

10

15

49.- 25 g. de metil- (4-hidroxifenil)-sulfona se hierven con reflujo durante 2 horas con una mezcla de 125 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, 150 mililitros de agua y 13 gramos de formalina al 40 %. Se separa por filtración el producto de la reacción, se lava para eliminar el ácido clorhídrico con agua y se seca al vacío. 10 gramos del producto de condensación se tratan con 7 gramos de nitrito sódico y 7 gramos de ácido o-fenolsulfónico y 80 mililitros de ácido sulfúrico concentrado según el procedimiento del ejemplo 32. Se trabaja como en el ejemplo 38.

20

25

50.- 420 mililitros de ácido sulfúrico concentrado se mezclan enfriando y agitando con 60 gramos de nitrito sódico, luego con 120 gramos de ácido salicílico y después gota a gota con 43 gramos de formalina al 40 %. Durante la incorporación



204486

de la formalina no debe exceder la temperatura de +5°C. Se continúa la agitación durante otros 15 minutos, después se echa la mezcla sobre 600 gramos de hielo + 3 litros de agua. Después de agitar durante la noche, se filtra el precipitado, lava y
5 seca. Rendimiento: aproximadamente 100 g de sustancia.parda.

51.- De modo análogo al procedimiento del ejemplo 50 se condensan 120 gramos de ácido p-hidroxibenzóico en un derivado polímero de trifenilmetano. Rendimiento: 150 gramos de sustancia de color salmón.

10 52.- De modo análogo al procedimiento del ejemplo 50 se condensan 135 gramos de ácido β -resorcílico en un derivado polímero de trifenilmetano. Rendimiento: 80 g de una sustancia oscura y parda.

15 53.- De modo análogo al procedimiento del ejemplo 50 se condensan 135 gramos de ácido gentisílico en un derivado polímero de trifenilmetano. Rendimiento: 48 gramos de una sustancia parda oscura.

20 54.- De modo análogo al ejemplo 50, pero con 42 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 6 gramos de nitrito sódico, 13,5 gramos de ácido γ -resorcílico y 4,3 gramos de formalina al 40 %. Rendimiento: 9 gramos del derivado pardo rojizo de trifenilmetano.

25 55.- De modo análogo al ejemplo 52, a excepción de que en lugar de 40 % de formalina se agregan en pequeñas porciones 17 gramos de trihidroximetileno.

56.- De modo análogo al ejemplo 21, a excepción de que en lugar de resorcina se emplean 15 gramos de ácido 4-fenil-benzóico.



352

204486

57.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos de la sustancia preparada del ácido β -resorcílico y de formaldehído como derivado, polímero de difenilmetano, y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se sustituye por 2,5 gramos de ácido 2-dietilamino-4-hidroxiben-zóico.

58.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos de la sustancia preparada de ácido gentisícico y formaldehído como derivado polímero de difenilmetano y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se sustituye por 4 gramos de ácido 2-hidroxí-3-naftoico.

59.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos del polimerizado mixto preparado de ácido gentisícico, resorcina y formaldehído como derivado polímero de difenilmetano y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se sustituye por 2,5 gramos de ácido γ -resorcílico.

60.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos de la sustancia preparada de ácido gentisícico y formaldehído como derivado polímero de difenilmetano, y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se sustituye por 3 gramos de ácido 3,4-dihidroxí-5-acetoxi-benzóico.

61.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos de la sustancia preparada de ácido gentisícico y formaldehído como derivado polímero de difenilmetano y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se reemplaza por 2,5 gramos de ácido 2,3,4,6-tetrahidroxí-benzóico.

62.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos de la sustancia preparada de ácido gentis-



204486

sícico y formaldehído como derivado polímero de difenilmetano y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se reemplaza por 3 gramos de ácido N-acetil-antranílico.

5 63.- De modo análogo al ejemplo 32, a excepción de que se emplean 5 gramos de la sustancia preparada de ácido gentisícico y formaldehído como derivado polímero de difenilmetano y de que el ácido floroglucinol-carboxílico se reemplaza por 2,5 gramos de ácido 2-hidroxi-5-etil-benzóico.

10 64.- 20 gramos del derivado policondensado de difenilmetano preparado con ácido γ -resorcílico y formaldehído se incorporan en pequeñas porciones y agitando a una mezcla de 10 gramos de nitrito sódico y 100 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura no se deja pasar de +20°C. Se trabaja como en el ejemplo 21. El producto de la reacción es mucho más oscuro que la sustancia de partida y presenta una actividad inhibidora considerablemente más elevada.

15 65.- De modo análogo al ejemplo 64, a excepción de que se emplean en lugar del ácido polímero metileno-di- γ -resorcílico, 20 gramos del derivado policondensado de difenilmetano, preparado con ácido gentisícico y formaldehído.

20 66.- De modo análogo al ejemplo 64, a excepción de que en lugar del ácido polímero metileno-di- β -resorcílico se emplean 20 gramos del derivado policondensado de difenilmetano preparado con ácido γ -resorcílico y formaldehído.

25 67.- De modo análogo al ejemplo 64, a excepción de que en lugar del ácido polímero metileno-di- γ -resorcílico se emplean 15 gramos del derivado policondensado de difenilmetano, preparado con ácido 3-cloro-gentisicio y formaldehído.



204486

68.- De modo análogo al ejemplo 22, a excepción de que en lugar de ácido gálico se emplean 150 gramos de ácido α -resorcílico.

5 69.- De modo análogo al ejemplo 22, a excepción de que en lugar de ácido gálico se emplean 200 gramos de ácido m-sulfo-benzóico. Se trabaja como en el ejemplo 38.

70.- De modo análogo al ejemplo 22, a excepción de que en lugar de ácido gálico se emplean 145 gramos de α -naftol.

10 71.- De modo análogo al ejemplo 22, a excepción de que en lugar de ácido gálico se emplean 180 gramos de ácido l-hidroxi-2-naftóico.

72.- De modo análogo al ejemplo 33, a excepción de que en lugar de ácido gentisícico se emplean 70 gramos de N⁴-acetil-sulfanilamida.

15 73.- De modo análogo al ejemplo 54 se condensan 15 gramos de ácido 3-cloro-4-hidroxibenzóico en un derivado polímero de trifenilmetano. Rendimiento: 12 gramos de sustancia negra y parduzca.

20 74.- De modo análogo al procedimiento del ejemplo 54 se condensan 16 gramos de ácido 2-di-metilamino-4-hidroxibenzóico en un derivado polímero de trifenilmetano. Rendimiento: 10 gramos de sustancia muy oscura.

25 75.- 45 gramos de ácido l-naftol-4-sulfónico se disuelven en 150 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, A gotas se le incorporan 20 mililitros de formalina al 40 %, a 20-25° y con agitación. Después se continúa la agitación durante otras 5 horas a 20°. La mezcla se echa en agua de hielo y el ácido sulfúrico se precipita con carbonato bórico. El sulfato de bario



se separa por aspiración y el bario en exceso se precipita del filtrado con carbonato amónico, que se agrega hasta reacción alcalina. Después de filtrar se evapora la disolución al baño maría y se seca a 80°C. La sal amónica así obtenida del derivado policondensado de difenilmetano pesa aproximadamente 40 gramos. 20 gramos de la sal amónica así obtenida se mezclan con 15 gramos de ácido 1-naftol-4-sulfónico y la mezcla, en pequeñas porciones y agitando, se incorpora a una disolución previamente preparada en 125 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, de 15 gramos de nitrito sódico. La temperatura debe ser de 15°C. La agitación se continúa durante 1 hora a la misma temperatura y después toda la masa se echa sobre 300 gramos de hielo + 300 gramos de agua. Ahora se precipita el ácido sulfúrico con carbonato bórico, se separa por filtración el sulfato de bario y con carbonato amónico se precipita del filtrado el bario en exceso, agregándolo hasta reacción alcalina. Después de filtrar se evapora la disolución al baño maría a sequedad. El rendimiento es aproximadamente de 20 gramos de la sal amónica del compuesto polímero de trifenilmetano.

76.- De modo análogo al ejemplo 75, a excepción de que en lugar de ácido 1-naftol-4-sulfónico se emplea ácido 1-naftol-2-sulfónico.

77.- De modo análogo al ejemplo 75, a excepción de que en lugar de ácido 1-naftol-4-sulfónico se emplea ácido 2-naftol-8-sulfónico.

78.- De modo análogo al ejemplo 75, a excepción de que se emplean 35 gramos de ácido o-fenolsulfónico en la condensa



204486

ción del formaldehído y se condensan 20 gramos del derivado polímero obtenido de difenilmetano con 17 gramos de ácido^β resorcílico en un derivado policondensado de trifenilmetano.

5 79.- 150 gramos de ácido gentisícico se hierven durante 5 horas con una mezcla de 180 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 350 mililitros de agua y 37,5 gramos de formalina al 40 %, agitando y enfriando con reflujo. El líquido se decanta en caliente, el producto verde de la policondensación se muele y lava con agua de 60°C para eliminar el ácido. Se seca
10 a 40°C al vacío. 50 gramos del derivado de difenilmetano se mezclan con 50 gramos de ácido gentisícico y 50 gramos de NaNO_2 y en pequeñas porciones y agitando se incorporan a 250 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura de la mezcla de reacción debe encontrarse entre 0 y 5°C. La agitación
15 se continúa durante media hora a la misma temperatura, después el líquido se echa sobre una mezcla de 0,5 kilogramos de hielo y 2 kilogramos de agua. Después de algunas horas se separa por filtración el precipitado oscuro, se lava, se hierve y se seca. Rendimiento: aproximadamente 45 gramos.

20 80.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 50 gramos del derivado de difenilmetano descrito en el ejemplo 79, 50 gramos de ácido gálico y 50 gramos de nitrito sódico. Se obtienen aproximadamente 50 gramos de derivado de trifenilmetano.

25 81.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 50 gramos del derivado de difenilmetano descrito en el ejemplo 79, 50 gramos de resorcina y 50 gramos de nitrito sódico.



204486

82.- 138 gramos de ácido p-hidroxibenzóico se hierven durante 3 horas con una mezcla de 140 gramos de ácido clorhídrico concentrado. 560 mililitros de agua y 37,5 gramos de formalina al 40 %, agitando y refrigerando con reflujo. El líquido se decanta en caliente. El producto viscoso de policondensación se muele con refrigeración y se lava con agua caliente para eliminar el ácido. Se seca a 40°C al vacío. Según el método del ejemplo 79 se hacen reaccionar 50 gramos del derivado de difenilmetano con 50 gramos de ácido p-hidroxibenzóico y 50 gramos de nitrito sódico.

83.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 20 gramos de metileno-di-(ácido α -resorcílico), 10 gramos de ácido α -resorcílico y 10 gramos de nitrito sódico.

84.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 20 gramos de ácido metileno-di- α -resorcílico, 10 gramos de ácido gentisílico y 10 gramos de nitrito sódico.

85.- De modo análogo al ejemplo 79 se prepara un producto de policondensación con 1 mol de ácido 2-hidroxi-6-metilbenzóico y 0,5 mol de formaldehído. En conformidad con el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar 10 gramos del derivado de difenilmetano con 10 gramos de ácido α -resorcílico y 10 gramos de nitrito sódico.

86.- De modo análogo al ejemplo 79 se prepara un producto de policondensación con 1 mol de ácido p-fenolsulfónico y 0,5 mol de formaldehído. Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar 30 gramos del derivado de difenilmetano con 30 gramos de ácido α -resorcílico y 30 gramos de nitrito



204486

sódico.

5 87.- De modo análogo al ejemplo 79 se prepara un producto de policondensación de 1 mol de ácido 2-dimetil-amino-4-hidroxibenzóico y 0,5 mol de formaldehído. En conformidad con el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar 10 gramos del derivado de difenilmetano con 10 gramos de ácido β -resorcílico y 10 gramos de nitrito sódico.

10 88.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 20 gramos de metileno-di-(ácido floroglucinol-carboxílico), 10 gramos de ácido gentisícico y 10 gramos de nitrito sódico.

15 89.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 20 gramos de metileno-di-(ácido floroglucinol-carboxílico), 10 gramos de ácido m-sulfo-benzóico y 10 gramos de nitrito sódico.

20 90.- 170 gramos de ácido floroglucinol-carboxílico se mezclan con 150 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, 400 mililitros de agua y 37,5 gramos de formalina al 40 %. Agitando y refrigerando con reflujo se calienta toda la mezcla poco a poco hasta ebullición, la cual se continúa durante 1 hora. Después de enfriar se filtra el precipitado, se lava y seca al vacío. 10 gramos del producto policondensado así obtenido se hacen reaccionar, según el procedimiento del ejemplo 79, con 10 gramos de ácido N-acetil-antranílico y 10 gramos de nitrito sódico.

25 91.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 30 gramos del derivado de difenilmetano preparado en el ejemplo 90, 30 gramos de o-nitrofenol y 30 gramos de nitrito sódico.



204486

92.- De modo análogo al ejemplo 86 a excepción de que en lugar de ácido p-fenolsulfónico se emplea ácido o-fenolsulfónico.

5 93.- El producto preparado en el ejemplo 91 se disuelve en un pequeño exceso de hidróxido sódico y se hidrogena con paladio e hidrógeno. Después de filtrar se ajusta el pH del filtrado a 4-4,5. Así precipita un compuesto de trifenilmetano con un grupo amino libre.

10 94.- 10 gramos del compuesto preparado en el ejemplo 88 se disuelven en 100 mililitros de cloroformo. Agitando y enfriando se incorpora en el transcurso de media hora una disolución de 5 gramos de bromo en 50 mililitros de cloroformo. Después de evaporar el disolvente, se purifica la sustancia hirviéndola con agua.

15 95.- 77 gramos de ácido γ -resorcílico se hierven durante 3 horas con una mezcla de 85 mililitros de ácido sulfúrico concentrado, 170 mililitros de agua y 19 gramos de formalina al 40 %, agitando y enfriando con reflujo. Después de enfriar se filtra el precipitado, se lava, se hierve con agua y se seca al vacío. Agitando se mezclan 25 gramos de nitrito sódico con 250 mililitros de ácido sulfúrico concentrado a una temperatura no superior a +10°C. Luego se agrega en pequeñas porciones y agitando una mezcla de 25 gramos del producto de policondensación antes descrito y 25 gramos de ácido resorcílico. La temperatura no se deja pasar de 30°C. Se trabaja como en el ejemplo 79. Rendimiento: 70 gramos de sustancia pardorrojiza.

20

25



204486

96.- Según el procedimiento del ejemplo 95 se hacen reaccionar entre sí 50 gramos de ácido metileno-digentisídico, 25 gramos de ácido salicílico y 25 gramos de nitrito sódico. Se obtienen aproximadamente 60 gramos de sustancia oscura.

5 97.- Según el procedimiento del ejemplo 95, se hacen reaccionar entre sí 10 gramos de ácido metileno-digentisídico, 5 gramos de ácido α -resorcílico y 5 gramos de nitrito sódico.

10 98.- Según el procedimiento del ejemplo 95 se hacen reaccionar entre sí 30 gramos de ácido metileno-digentisídico, 15 gramos de ácido β -resorcílico y 15 gramos de nitrito sódico.

99.- 20 gramos de ácido metileno-digentisídico, 10 gramos de ácido γ -resorcílico y 10 gramos de nitrito sódico se hacen reaccionar del modo descrito en el ejemplo 95.

15 100.- 50 gramos de ácido metileno-digentisídico, 25 gramos de floroglucina y 25 gramos de nitrito sódico se hacen reaccionar en un derivado de trifenilmetano según el procedimiento del ejemplo 95.

20 101.- 10 gramos de ácido metileno-digentisídico, 5 gramos de ácido 3-bromo-gentisídico, y 5 gramos de nitrito sódico se hacen reaccionar según el procedimiento del ejemplo 79 para obtener un derivado de trifenilmetano.

25 102.- 40 gramos de ácido metileno-digentisídico, 40 gramos de pirocatequina y 40 gramos de nitrito sódico se hacen reaccionar según el ejemplo 95 para obtener un derivado de trifenilmetano.

103.- Según el procedimiento del ejemplo 95 se hacen reaccionar entre sí 50 gramos de ácido metileno-digentisídico, 25 gramos de ácido p-hidroxibenzóico y 25 gramos de nitrito sódico.



204486

104.- Según el procedimiento del ejemplo 95 se hacen reaccionar entre sí 20 gramos de ácido metileno-digentisícico, 10 gramos de ácido 3,4-dihidroxi-benzóico y 10 gramos de nitrito sódico.

5 105.- Según el procedimiento del ejemplo 79 se hacen reaccionar entre sí 10 gramos de ácido metileno-digentisícico, 5 gramos de ácido 2,4,6-trihidroxi-benzóico y 5 gramos de nitrito sódico.

10 106.- Según el procedimiento del ejemplo 95 se hacen reaccionar entre sí 30 gramos de ácido metileno-digentisícico, 15 gramos de hidroquinona y 15 gramos de nitrito sódico.

15 107.- 25 gramos de nitrito sódico se mezclan agitando con 125 mililitros de ácido sulfúrico concentrado a una temperatura no superior a + 10°C. Luego en pequeñas porciones y agititando se incorpora una disolución y una suspensión respectivamente de 50 gramos de metileno-di-(ácido p-hidroxi-benzóico) y 25 gramos de ácido γ -resorcílico en 125 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura no se deja pasar de + 30°C. Se trabaja como en el ejemplo 79. Rendimiento: 65 a 20 70 gramos de sustancia parda.

108.- Según el ejemplo 107, se hacen reaccionar entre sí 10 gramos del producto de policondensación descrito en el ejemplo 95, 10 gramos de ácido p-hidroxibenzóico y 10 gramos de nitrito sódico.

25 109.- Según el ejemplo 107 se hacen reaccionar entre sí 30 gramos del producto de policondensación descrito en el ejemplo 82, 30 gramos de ácido vanillicico y 30 gramos de nitrito sódico.



204486

110.- Según el ejemplo 107 se hacen reaccionar entre sí 20 gramos de metileno-di-(ácido p-hidroxibenzóico), 10 gramos de ácido β -resorcílico y 10 gramos de nitrito sódico.

5 111.- Según el ejemplo 107 se hacen reaccionar entre sí 10 gramos de metileno-di-(ácido γ -resorcílico), 5 gramos de ácido gálico y 5 gramos de nitrito sódico.

112.- Según el ejemplo 107 se hacen reaccionar entre sí 50 gramos de metileno-di-(ácido p-hidroxibenzóico), 25 gramos de ácido gentisícico y 25 gramos de nitrito sódico.

10 113.- 1 mol de ácido 2,5-dihidroxi-benzenosulfónico se condensan según el ejemplo 95 con 0,5 mol de formaldehído en un derivado de difenilmetano. 6 gramos de este producto se pulverizan finamente juntamente con 5 gramos de resorcina y 5 gramos de nitrito sódico. Enfriando se agregan con precaución 15 55 gramos de ácido sulfúrico concentrado (temperatura no superior a 30°), y después la mezcla de reacción se agita hasta que aparece el gas óxido de nitrógeno. La mezcla oscura homogénea se echa agitando en agua fría y la agitación se continúa hasta que el precipitado se torna fácil de filtrar. Se filtra el precipitado y se disuelve en la cantidad teórica de disolución de 20 hidróxido sódico. Después de filtrar se precipita por medio de ácido clorhídrico al ácido libre, se filtra y lava con agua. Se seca en vitrina secadora al vacío. Rendimiento: aproximadamente 5 gramos.

25 114.- 1 mol de ácido 2,4,6-trihidroxi-beneno-sulfónico se condensa según el ejemplo 95 con 0,5 mol de formaldehído en un derivado de difenilmetano. 5 gramos de este producto se pulverizan finamente junto con 5 gramos de pirocatequina y 5 gramos de nitrito sódico. El resto del procedimiento es el mis



92

204486

mo que el del ejemplo inmediatamente anterior.

5 115.- 20 gramos de metileno-di-(ácido γ -resorcílico) se incorporan en pequeñas porciones y agitando a una mezcla de 10 gramos de nitrito sódico y 100 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura no se deja pasar de + 20°C. Se trabaja como en el ejemplo 79. El producto de la reacción es mucho más oscuro que la sustancia de partida y presenta una actividad inhibitora considerablemente más elevada.

10 116.- De modo análogo al ejemplo 115, a excepción de que en lugar de ácido metileno- γ -resorcílico se emplean 20 gramos de ácido metileno-digentisícico. El producto de la reacción posee bajo todos respectos distintas propiedades a la sustancia de partida.

15 117.- 11,0 gramos del producto obtenido en el ejemplo 103 se hierven con 150 mililitros de agua y 26 gramos de $\text{Na}_2\text{SO}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ durante 2 horas. Después de filtrar se agregan 13 gramos de ácido oxálico y la disolución se hierve hasta que desaparece todo el SO_2 . Después la disolución se evapora y cristaliza sucesivamente y se separa por aspiración el oxalato sódico ligeramente soluble. Cuando el oxalato no haya de cristalizar más, la disolución se evapora a sequedad. El residuo se trata con 2 x 50 mililitros de alcohol, con el fin de liberar el ácido oxálico libre. El residuo insoluble se seca a 20 40°C al vacío.

====



204486

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como agente oxidante se emplea ácido nítrico.

5 3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la reacción se verifica en ácido sulfúrico concentrado.

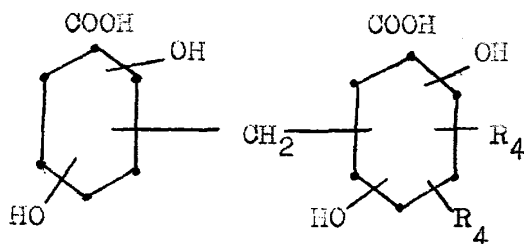
4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura inferior a +50°C.

10 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque los derivados del diarilmetano que toman parte en la reacción, se han obtenido por reacción de formaldehído con hidroxi-compuestos aromáticos en las proporciones molares de 0,5:1.

15 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque los derivados del diarilmetano que toman parte en la reacción se han obtenido por reacción de formaldehído con hidroxi-compuestos aromáticos en las proporciones molares de por lo menos 0,5:1.

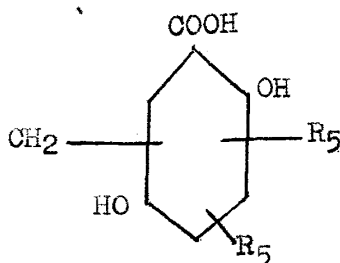
20 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 5, caracterizado porque un compuesto policondensado del tipo

25





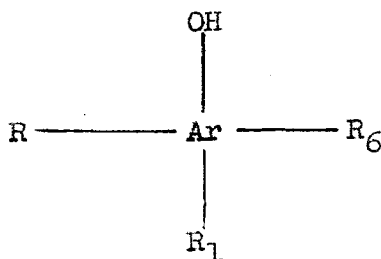
2 4486



5

9.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque el derivado de diarilmetano que toma parte en la reacción se forma en la mezcla de la misma reacción por formaldehído y por hidroxí-compuestos aromáticos de la fórmula

10'



15

en que R representa H, OH, SO₃H, halógeno, alquilo, alcoxi, aciloxi, acilamino, alquilamino nitro, o CN, R₁ representa lo mismo que R o COOH, arilo, aralquilo, sulfonamida o sulfona.

20

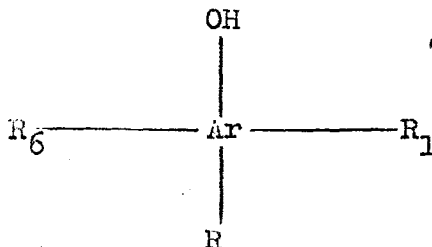
R₆ representa COOH o SO₃H y Ar representa un núcleo de benceno o de naftalina, empleándose por lo menos 1,4 mol de formaldehído por 3 mol de hidroxí-compuesto aromático.

25

10.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 9, caracterizado porque con formaldehído y ácido nitroso se hace reaccionar, en presencia de ácido sulfúrico concentrado, un ácido oxhídrico aromático de la fórmula.



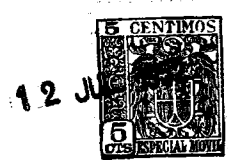
204486



5 en que Ar representa un núcleo de benceno o de naftalina,
R representa H, OH, SO₃H, halógeno, alquilo, alcoxi,
aciloxi, acilamino, alquilamino, nitro, o CN,
R₁ representa lo mismo que R o COOH, arilo, aralquilo,
sulfonamida, sulfona, y
10 R₆ representa COOH o SO₃H,
o una mezcla de los mismos.

11.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
9 y 10, caracterizado porque el formaldehído que toma parte en
la reacción, se forma en la misma mezcla de reacción de sustan-
15 cias que se convierten o desarrollan formaldehído, p. ej. de
trihidroximetileno, cloruro de metileno, acetales de formaldé-
hído y alcohol metílico.

12.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
1 a 5, caracterizado porque algunos de los sustituyentes, p. ej.
20 COOH, halógeno y SO₃H, se introducen en los núcleos aromáticos
o partes de ellos después de la condensación en el derivado de
triarilmetano y porque algunos de los sustituyentes se obtie-
nen por transformación de otros sustituyentes que existen en
los productos de condensación, p. ej. porque un grupo ciano
25 se convierte en un grupo carboxilo o porque un grupo nitro se
transforma en un grupo amino.



204486

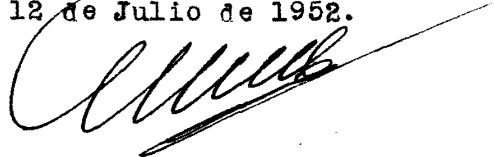
13.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del triarilmetano biológicamente activos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

5

Consta esta memoria de treinta y siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Julio de 1952.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "C. M. B.", written over a horizontal line.