

23



9

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

252254

C 0 3 1 3 ~~oooo~~

por "PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LOS DERIVADOS DEL ALFA-FENIL-BENZOIL-ALFA-ARILAMINOCARBINOL", a favor de la firma italiana FRANCESCO VISMARA, S.p.A., domiciliada en CASATENNOVO BRIANZA (Como) Italia.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la síntesis de una nueva clase de compuestos químicos, es decir, los derivados del alfa-fenilbenzoil-alfa-arilaminocarbinoil.

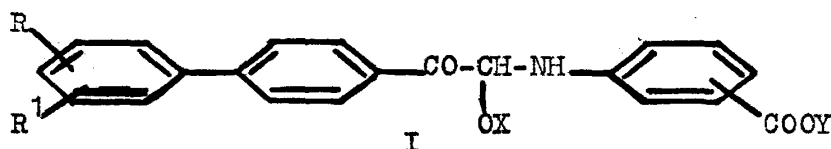
- Los nuevos compuestos de esta invención tienen una
5. muy pronunciada actividad quimioterapéutica, particularmente en diversas infecciones por virus, tales como virus del moquillo, virus de la gripe (PRS), virus hepático (MHV₃), virus neurotrópico (CLM), Herpes simplex, adenovirus, virus del desarreglo Newcastle, virus de Cocksackie, ecovirus, y virus
10. de hemoadsorción. La actividad contra las cuatro primeras entidades de virus es excepcionalmente pronunciada. Conjuntamen-

252254 23



te con la actividad quimioterapéutica de estos compuestos hay un bajo orden de toxicidad.

Los derivados de carbinol de esta invención son representados por la siguiente fórmula general básica:

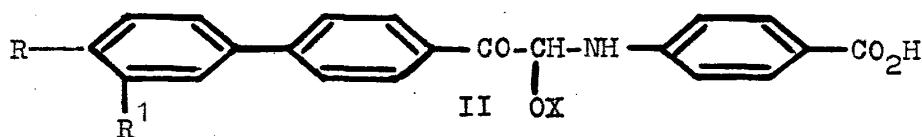


5. en la que R representa hidrógeno, halógeno, como cloro, flúor o bromo, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxilo eterificado, como alcoxi o benciloxi, un grupo alkilo;

R¹ representa hidrógeno o halógeno, como cloro, flúor o bromo;

10. X e Y pueden representar hidrógeno o un radical hidrocarburo de 1 a 12 átomos de carbono inclusivos.

Por la siguiente fórmula general son representados compuestos ventajosos de esta invención



15. y sales y ésteres de los mismos, en la que R representa hidrógeno, halógeno de peso atómico menor de 80, o un hidroxilo, alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi, o aralcoxi, por ejemplo benciloxi;

R¹ representa hidrógeno, o halógeno de peso atómico menor de 80, y

20. X representa hidrógeno, mitades de alkilo inferior saturado o insaturado de 1 a 8 átomos de carbono inclusive bencilo.

252254



23 6 9

- Los alfa-fenilbenzoil-alfa-arilamino-carbinoles y éteres de esta invención se preparan, condensando o el alcoholato (hemiacetal) o compuestos de adición de hidrato de un bifenilglicoxal con un ácido aminobenzoico libre o esterificado con eliminación de un mol de agua. Particularmente, se hacen reaccionar cantidades molares aproximadamente equivalentes del compuesto de adición y el derivado aminobenzoico en un disolvente orgánico inerte, en el que los reactivos son substancialmente solubles, desde alrededor de la temperatura ambiente, es decir unos 25°C, hasta la del punto de ebullición del disolvente empleado durante períodos de alrededor de 15 minutos a 24 horas aproximadamente. Puede emplearse un exceso de cualquier reactivo, pero con escasa ventaja. El tiempo reaccional puede variar grandemente, dependiendo de la temperatura reaccional, así como también de la naturaleza química de los reactivos, aunque las temperaturas reaccionales más allá de aquellas aquí detalladas regularmente no son de particular ventaja. Preferiblemente, el tiempo reaccional es de alrededor de 1/2 a 8 horas, a temperaturas de unos 40-100°C. El disolvente orgánico para preparar los derivados etéreos ventajosamente es el alcohol correspondiente al producto de adición de alcoholato implicado; así, por ejemplo, si el alcoholato empleado como material de partida es el metilato, es aconsejable emplear el alcohol metílico como diluyente reaccional. Si se emplea un alcoholato es preferible también excluir el agua del medio reaccional. Si se emplea un compuesto de adición de hidrato como material de partida para preparar un carbinol no alcohólico, preferiblemente se usan disolventes, como disolventes de arilo, por ejemplo benceno o tolueno, éteres o disolventes de ciclo-alcano, siendo excluido el alcohol. No
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

252254

23

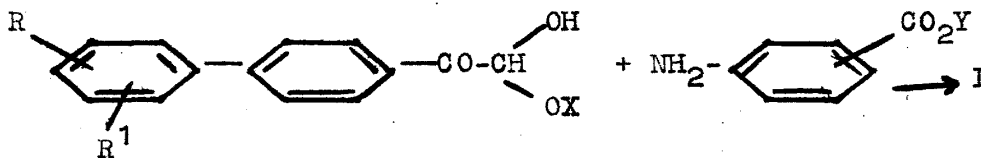


59

obstante, esta última restricción no es una restricción crítica en el procedimiento. El producto de condensación deseado, un carbinol o su éter, es normalmente aislado mediante separación del sólido cristalizado por filtración después del enfriamiento. Alternativamente, el disolvente reaccional es separado por evaporación y el residuo es purificado por recristalización.

5.

La reacción queda ilustrada por la siguiente secuencia reaccional:



III

10.

El material de partida, hidrato de bifenilgloxal o compuestos de adición de alcoholato de fórmula III, en la que R, R¹ y X representan según queda definido anteriormente, se preparan por reacción del gloxal con agua o un alcohol, usualmente a temperatura ambiente o ligeramente elevada, como de

15.

hasta unos 100°C, en un disolvente adecuado según se menciona antes, durante períodos de unos 10 minutos a alrededor de 10 horas. Por ejemplo, se obtienen los alcoholatos mediante reacción de un bifenilgloxal, anhidro o hidrato, con un alcohol

bajo condiciones anhidras usualmente en un exceso de alcohol

20.

con calentamiento moderado a unos 60°C. El gloxal entra gradualmente en solución. Por enfriamiento se separa el producto de adición de alcoholato deseado.

Alternativamente, el hidrato cristalino puede ser calentado en un exceso de alcohol en estado anhidro con separación del agua formada en virtud de destilación azeotrópica con

25.

destilación del agua formada en virtud de destilación azeotrópica con

25 2254

23



un disolvente como benceno, xileno o tolueno, para proporcionar el alcoholato deseado.

5. Los materiales de partida de bifenilglioxal substituidos son ya conocidos de por sí, o son preparados a partir de derivados de fenilacetofenona fácilmente disponibles, mediante oxidación, como de dióxido de selenio. Los correspondientes compuestos de acetofenona son generalmente bien conocidos en el arte anterior. En el caso raro en que ellos no sean conocidos, una acilación según Friedel-Crafts de un difenilo
10. substituído con cloruro de acetilo bajo condiciones normales es fácilmente realizada.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser usados ventajosamente como agentes profilácticos, así como también como drogas quimioterapéuticas tanto para finalidades de
15. tratamiento humano como veterinario, de infecciones y enfermedades por virus. Estas drogas han demostrado ser activas en bajísimas dosis (aún algo inferiores a unos 20 mg/kg) mientras que, por otra parte, su toxicidad resulta aparente en dosis superiores a los 3000 mg/kg. La actividad antivir^us no parece
20. depender de la vía de su administración; por consiguiente, los nuevos compuestos pueden ser suministrados tanto por vía oral como por vía subcutánea. Particularmente por la vía oral mediante cápsulas, tabletas o similares, se administran los compuestos como ácidos libres combinados con un vehículo farmacéu
25. tico. Si se selecciona la vía subcutánea, es recomendable emplear un éster o, preferiblemente, una sal no-tóxica con una base farmacéutica aceptable a fin de facilitar la disolución en los vehículos oleaginosos o acuosos de administración. En resumen, por consiguiente, los compuestos de esta invención pueden ser su
30. ministrados a los organismos infectados por virus, o profilácticamente a los normales organismos expuestos, tanto oralmente, in-

252254 23 Sa



5. tranasalmente o parenteralmente, combinados con un vehículo farmacéutico inerte en una cantidad para curar o mitigar el curso de la infección por virus. El orden de dosis para el régimen diario será dentro de lo que se ha indicado anteriormente, es decir desde 15 mg/kg a alrededor de los 3000 mg/kg, dependiendo del tamaño o especie del animal.

10. Los ejemplos siguientes ilustrarán plenamente los nuevos aspectos de esta invención y permitirán a un experto en el arte realizar esta invención. Obviamente, otras variaciones menores de esta invención pueden ser fácilmente indicadas, como el empleo de bifenilglioxales asimétricos para proporcionar los o- y m-fenilbenzoilarilaminocarbinoles. Tales variaciones quedan comprendidas en el alcance de esta invención.

E J E M P L O 1.

15. Una mezcla de 7,75 g de dióxido de selenio, 2 cc de agua y 20 cc de dioxano es calentada a 70°C, mientras se añade a gotas una solución de 11,13 g de 4-acetil-4'-metoxibifenilo en 60 cc de dioxano. La mezcla es calentada al reflujo durante 5 horas, luego es filtrada en caliente y parcialmente evaporada. Por enfriamiento se separa el hidrato de 4'-metoxibifenilil-4-glioxal, punto de fusión 136-137°C.

20. Se calienta al reflujo, durante varias horas, una mezcla de 8,0 g de glioxal en 100 cc de alcohol etílico absoluto. La solución clara es evaporada lentamente, siendo luego enfriada para proporcionar el etilato deseado del punto de fusión 119-120°C.

25. Se calienta al reflujo, durante 5 horas, el etilato (2,9 g) y 1,45 g de ácido p-amino-benzoico en 50 cc de alcohol etílico absoluto. Después de una breve evaporación, la solución es enfriada para separar el deseado éter etílico de alfa-

30.

25 2254²³ S



-(p-4-metoxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol del punto de fusión 224°C.

El éter etílico (500 mg) es disuelto en agua que contiene un equivalente molar de hidróxido sódico,

5. La evaporación proporciona la sal sódica.

E J E M P L O 2.

- Se calienta a 60°C una mezcla de 7,5 g de bifenilil-4-glioxal anhidro en 60 cc de alcohol metílico anhidro con agitación hasta clarificación. Por enfriamiento se separa el metilato del punto de fusión 95-96°C.
- 10.

Se calienta a 60°C, durante 4 horas, una solución de 4,8 g de metilato y 2,8 g de ácido p-amino-benzoico en 60 cc de metanol. Por enfriamiento se separa el éter metílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado del punto de fusión 192-194°C.

15.

E J E M P L O 3.

- Una mezcla de 3,5 g de hidrato de bifenilil-4-glioxal (punto de fusión 114-117°C, preparada por reacción del glioxal con un exceso de agua) y 30 cc de alcohol n-octílico anhidro en 100 cc de benceno anhidro es calentada al reflujo durante 12 horas sobre un colector de agua (Org. Syn., 3, 382) que tiene un embudo interior cargado con una mezcla de pentóxido fosforoso y con la ayuda de filtro. El licor madre entonces es concentrado al vacío para proporcionar el n-octilato de bifenilil-4-glioxal del punto de fusión 54-58°C.
- 20.
- 25.

Este compuesto, 3,5 g, se hace reaccionar en 150 cc de benceno con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico para proporcionar el éter n-octílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado, punto de fusión 134-136°C.

252254₂₃



E J E M P L O 4.

5. Se calienta a 60°C, durante varias horas, una mezcla de 3,7 g de bifenilil-4-glioxal en 50 cc de alcohol alílico anhidro para proporcionar el alilato deseado del punto de fusión 93°C. Este compuesto (2,7 g) es puesto en reacción con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico como en el Ejemplo 2, para proporcionar el éter alílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado del punto de fusión 192-194°C.

E J E M P L O 5.

10. Se calienta al reflujo una mezcla de 3,7 g de bifenilil-4-glioxal y 30 cc de alcohol propargílico en benceno para proporcionar el propargilato deseado del punto de fusión 97°C. Este compuesto (2,6 g) es puesto en reacción a 60°C con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico durante una hora, proporcionando el propargiléter de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol del punto de fusión 192-194°C.

E J E M P L O 6.

20. Se hace reaccionar una mezcla de 1,8 g de bifenilil-4-glioxal y 20 cc de alcohol isopropílico en benceno para proporcionar el isopropilato deseado del punto de fusión 93-94°C, que (2,7 g) se hace reaccionar con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico como en el Ejemplo 2 para proporcionar el éter isopropílico del punto de fusión 192-194°C.

25. De manera similar se forma el n-butilato, punto de fusión 54°C, y se hace reaccionar con ácido o-aminobenzoico para formar el éter butílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(2-carboxifenilamino)-carbinol como en el Ejemplo 2.

30. También se forma el n-propilato, punto de fusión 86-87°C y se hace reaccionar con ácido m-aminobenzoico como en el Ejemplo 2, para obtener el éter propílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-

252254

23



59

-alfa-(3-carboxifenilamino)-carbinol.

Se forma el etilato, punto de fusión 100-103°C, y se hace reaccionar con una cantidad equimolar de ácido p-aminobenzoico como en el Ejemplo 2, para proporcionar el éter etílico del punto de fusión 192-194°C.

5.

E J E M P L O 7.

Se hace reaccionar una mezcla de 3,9 g de dióxido de selenio y 15 cc de dioxano acuoso con 6,5 g de 4'-acetil-3-cloro-4-metoxibifenilo (preparado haciendo reaccionar el cloruro de acetilo con 3-cloro-4-metoxibifenilo bajo condiciones según Friedel-Crafts) en 40 cc de dioxano según se describe en el Ejemplo 1, para proporcionar el glioxal así como el hidrato, punto de fusión 141-142°C. Se hace reaccionar este compuesto (5.5 g) con 2,8 g de ácido p-aminobenzoico en benceno para proporcionar el alfa-(p-3-cloro-4-metoxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol después de calentamiento en el baño de vapor durante 1 hora; punto de fusión 224-225°C.

10.

15.

E J E M P L O 8.

Se hace reaccionar una mezcla de 2,8 g del hidrato de 3'-cloro-4'-metoxibifenilil-4-glioxal con alcohol etílico como en el Ejemplo 1, para proporcionar el compuesto de adición de etilato del punto de fusión 85-87°C. Se hace reaccionar este éter (3 g) con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico en alcohol etílico absoluto a 60°C durante 6 horas. Por enfriamiento se separa el éter etílico de alfa-(p-3-cloro-4-metoxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol del punto de fusión 228°C.

20.

25.

Una pequeña porción del éter (200 mg) es disuelta en dioxano seco y se hace reaccionar con potasio metálico pa-

30.

252254



ra separar la sal potásica.

E J E M P L O 9.

5. Se trata una solución de 2,2 g de 4'-acetil-4-hidroxi-bifenilo (obtenido por desmetilación del correspondiente 4'-acetil-4-metoxibifenilo) en 12 cc de dioxano con 1,6 g de dióxido de selenio y 9 cc de dioxano acuoso. Se refluja la mezcla durante 5 horas, luego se filtra en caliente y se enfría. Se separa hidrato de 4'-hidroxi-bifenilil-4-glioxal del punto de fusión 168-170°C.

10. Se caliente al reflujo, hasta clarificación, una solución de 4,5 g del hidrato en 50 cc de alcohol etílico anhidro. Luego se añade ácido p-aminobenzoico (2,8 g) a la solución de etilato cruda y se prolonga el período de calentamiento durante varias horas. Por enfriamiento se separa el éter etílico de alfa-(p-4-hidroxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol del punto de fusión 216-217°C.

E J E M P L O 10.

20. Se calienta a 60°C, durante varias horas, una solución de 4,5 g de 4'-clorobifenilil-4-glioxal en 50 cc de alcohol metílico anhidro para proporcionar el metilato. Se calienta al reflujo este compuesto (2,7 g) en 75 cc de alcohol metílico durante una hora con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico. Por enfriamiento después de evaporación proporciona el éter metílico de alfa-(p-4-clorofenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado.

E J E M P L O 11.

30. Se calienta al reflujo, durante varias horas, una solución de 13,5 g de 4-acetil-3'-bromo-bifenilo y 7,75 g de dióxido de selenio en dioxano. Después de filtración la solución caliente es enfriada para separar el 3'-bromo-difenil-4-

252254²³



5. -glicoxal deseado. Se hace reaccionar este compuesto (6,4 g) con 30 cc de alcohol metílico anhidro para proporcionar el metilato (5,4 g) el cual se hace reaccionar con 2,8 g de ácido p-aminobenzoico en 50 cc de alcohol metílico al reflujo durante 6 horas. Por enfriamiento se separa el éter metílico de alfa-(p-3-bromofenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

E J E M P L O 12.

10. Se hace reaccionar una solución de 6,8 g de bifenilil-4-glicoxal en benceno con 30 cc de alcohol bencílico al reflujo durante 6 horas. Después de elaboración ulterior como en el Ejemplo 3, se obtiene el bencilato del punto de fusión 86°C. Se hace reaccionar este compuesto (3,2 g) en benceno con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico por calentamiento breve en el baño de vapor. El residuo sólido es el éter bencílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol del punto de fusión 184-186°C.

E J E M P L O 13.

20. Se calienta durante varias horas, como en el Ejemplo 1, una solución de 12,4 g de 4-acetil-4'-butilo-terciario-bifenilo (preparado mediante la reacción de cloruro de acetilo con 4-butilo-terciario-bifenilo bajo condiciones según Friedel-Crafts) con 7,8 g de dióxido de selenio en dioxano. El selenio libre es separado por filtración y se separa el glicoxal del disolvente. Se calienta el glicoxal (5 g) con 26 cc de ciclohexanol en benceno como en el Ejemplo 3 para proporcionar el producto de adición de ciclohexilato. Luego se hace reaccionar este compuesto con una cantidad equivalente de ácido p-aminobenzoico en benceno como en el Ejemplo 1 para proporcionar el éter ciclohexílico de alfa-(p-4-butilo-terciario-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado.

25.

30.

25 2254 23 SEP



E J E M P L O 14.

5. 12,4 g de 4-acetil-4'-hidroxi-3'-bromobifenilo (preparado por hidrolización de 4-acetil-4'-metoxi-3'-bromobifenilo el cual a su vez es obtenido mediante acetilación de 4-metoxi-3-bromobifenilo según se describe antes) son calentados con 7,8 g de dióxido de selenio en solución de dioxano durante varias horas como en el Ejemplo 1. El selenio libre es separado por filtración y se separa el glioxal del disolvente. Se hace reaccionar el glioxal (5 g) en dioxano con 2,4 g de ácido p-aminobenzoico para proporcionar el alfa-(p-3-bromo-4-hidroxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.
- 10.

E J E M P L O 15.

15. Se calienta durante varias horas una mezcla de 11,4 g de 4-acetil-5'-cloro-3'-etoxibifenilo (preparado por reacción de cloruro de acetilo bajo condiciones según Friedel-Crafts con 5-cloro-3-etoxibifenilo, el cual es preparado de manera similar al 3-cloro-4-metoxibifenilo) y 7 g de dióxido de selenio en dioxano. El producto, aislado como en el Ejemplo 1, es el 5'-cloro-3'-etoxibifenil-4-glioxal. Se calienta este compuesto (5,5 g) en 75 cc de alcohol metílico para proporcionar el metilato correspondiente. Se añaden 2,8 g de ácido p-aminobenzoico a la solución para obtener, después de calentamiento en baño de vapor durante 3 horas, el éter metílico de alfa-(p-5-cloro-3-etoxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.
- 20.
- 25.

E J E M P L O 16.

30. Se calienta, durante varias horas, una mezcla de 3,5 g de 4-acetil-4'-butoxifenilo (obtenido por la reacción de cloruro de acetilo en 4-butoxibifenilo) y 2 g de dióxido de selenio en solución de dioxano. Por enfriamiento después de

25 2254²³



filtración del selenio libre se separa el 4'-butoxibifenilil-4-glicoxal. Se hace reaccionar este compuesto (2,7 g) con p-aminobenzoato de metilo (1,3 g) para proporcionar el alfa-(p-4-butoxifenilbenzoil)-alfa-(4-carbometoxifenilamino)-carbinol.

5.

E J E M P L O 17.

Una mezcla de 15 g de 4-acetil-3'-hidroxibifenilo (obtenido por acetilación del 3-hidroxibifenilo como se describe antes) y 8,6 g de dióxido de selenio en 150 cc de tetrahidrofurano es calentada a 65°C durante siete horas, luego se filtra en caliente y se evapora parcialmente. Por enfriamiento se separa el hidrato de 3'-hidroxibifenilil-4-glicoxal (9 g).

10.

Este compuesto es suspendido en 50 cc de alcohol isopropílico anhidro y la mezcla es agitada y calentada a 60°C durante cuatro horas hasta obtener una solución clara. Por enfriamiento después de evaporación proporciona el producto de adición de isopropilato deseado. Luego se hace reaccionar este compuesto con una cantidad equivalente de ácido p-aminobenzoico en benceno como en el Ejemplo 1 para proporcionar el éter isopropílico de alfa-(p-3-hidroxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado.

15.

20.

E J E M P L O 18.

Se calienta, durante varias horas, una mezcla de 11,4 g de 4-acetil-3'-cloro-2'-metilbifenilo (preparada por la reacción según Friedel-Crafts como en el Ejemplo 7) y 7 g de dióxido de selenio en dioxano. El producto aislado como en el Ejemplo 1, es el 3'-cloro-2'-metilbifenilil-4-glicoxal. Se calienta durante varias horas este compuesto (5,5 g) en 75 cc de alcohol metílico, luego se añaden 2,8 g de ácido p-aminobenzoico a la solución alcohólica del compuesto de metilato y se

25.

30.

25 2254 23



continua el período de reflujo. Por enfriamiento de la solución filtrada se obtiene el éter metílico de alfa-(p-3-cloro-2-metilfenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

E J E M P L O 19.

5. Una mezcla de 30 cc de dioxano y 5,4 g de 4'-acetil-4-benziloxibifenil (preparado por reacción del 4-hidroxibifenilo con cloruro de bencilo bajo condiciones de alquilación normales, seguida de acetilación bajo condiciones según Friedel-Crafts) es tratada con 2,8 g de dióxido de selenio en 12 cc de dioxano. La mezcla, manipulada como en el Ejemplo 1, proporciona el 4'-benziloxibifenilil-4-glioxal. Se calienta a 60°C, durante 5 horas, el producto (4,5 g), disuelto en 75 cc de alcohol etílico. Luego se añade una cantidad equimolar de ácido p-aminobenzoico al etilato mientras se reanuda el calentamiento. La concentración proporciona el producto deseado, el éter etílico de alfa-(4-benziloxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

E J E M P L O 20.

20. Se calienta a 60°C, durante 4 horas, una solución de 5,4 g de 3',4'-diclorobifenilil-4-glioxal (preparado por reacción según Friedel-Crafts en 4-acetil-3',4'-diclorobifenil, seguida por oxidación del dióxido de selenio en dioxano como en el Ejemplo 1) en 100 cc de alcohol metílico. El producto que cristaliza después de evaporación y enfriamiento, es el metilato. Se hace reaccionar este compuesto (2,9 g) en alcohol metílico con 1,4 g de ácido p-aminobenzoico al reflujo durante 2 horas. Por enfriamiento se separa el éter metílico de alfa-(p-3,4-diclorofenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

30. E J E M P L O 21.

Se hace reaccionar una solución de 3,7 g de bifenilil-

252254²³



-2-glioxal con 50 cc de alcohol metílico y luego con 2,5 g de ácido p-aminobenzoico como en el Ejemplo 2, para proporcionar el éter metílico de alfa-(o-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenil-amino)-carbinol.

5. EJEMPLO 22.

Se hace hervir moderadamente durante 2 horas una mezcla de 1,14 g de hidrato de bifenilil-4-glioxal y 0,65 g de ácido p-aminobenzoico en 20 cc de dioxano, luego se enfría y filtra. El producto es el alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol del punto de fusión 197°C.

10.

EJEMPLO 23.

Se calienta al reflujo durante varias horas, una mezcla de 2,4 g del producto de adición de metilato de bifenilil-4-glioxal y 1,7 g de p-aminobenzoato de etilo en 100 cc de alcohol metílico. Por evaporación del disolvente y enfriamiento se separa el éter metílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

15.

EJEMPLO 24.

Se hace reaccionar una mezcla de 2,8 g del hidrato de 3'-cloro-4'-metoxibifenilil-4-glioxal con 10 g de citronelol como en el Ejemplo 3 para proporcionar el compuesto de adición de citronelilato. Se calienta a 60°C, durante 8 horas, una solución del citronelilato (4,2 g) y 1,4 g de ácido p-aminobenzoico en benceno. La filtración y evaporación proporciona el éter 2,6-dimetilocten-1-ilico-8 de alfa-(p-3-cloro-4-metoxifenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol deseado.

25.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, reali-

30.

25 2254₂₃ S



zarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

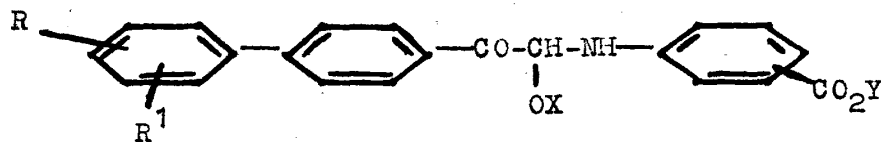
= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones; con prioridades inglesas núms 30 524 del 24 de Septiembre de 1958 y 17 362 del 21 de Mayo de 1959, existiendo en ambas unidad de invención:

5.

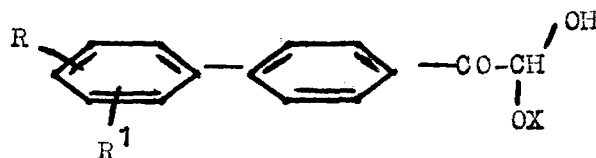
1. Procedimiento de síntesis de los derivados del alfa-fenilbenzoil-alfa-arilaminocarbino que tiene la fórmula estructural siguiente:



10.

en la que R representa hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo esterificado, un grupo alquilo; R¹ es hidrógeno o halógeno; X e Y son hidrógeno o un radical hidrocarburo de 1 a 12 átomos de carbono, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un producto de adición de bifenilil-glioxal que tiene la fórmula estructural siguiente:

15.



en la que R, R¹ y X son según queda definido anteriormente, con un ácido aminobenzoico libre o esterificado en un disolvente

25 2254 23 S



orgánico en el que los reactivos son substancialmente solubles y el cual es químicamente inerte con respecto a dichos reactivos y derivados de carbinol a temperaturas reaccionales de alrededor la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de dicho disolvente orgánico.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se emplea como material de partida un hidrato de difenilil-glioxal.

10.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se emplea como material de partida un alcoholato de difenilil-glioxal (hemiacetal).

15.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 que se caracteriza porque se trata el hidrato de difenilil-4-glioxal con el ácido p-aminobenzoico para obtener el alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

20.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza porque se trata el alcoholato de difenilil-4-glioxal con el ácido p-aminobenzoico para obtener un éter de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

25.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 que se caracteriza porque se trata el etilato de difenilil-4-glioxal con el ácido p-aminobenzoico para obtener el éter etílico de alfa-(p-fenilbenzoil)-alfa-(4-carboxifenilamino)-carbinol.

7. Procedimiento de síntesis de los derivados del alfa-fenilbenzoil-alfa-arilaminocarbinol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 de Septiembre de 1959.

FRANCESCO VISMARA S.p.A.

p. a.

JAI ME ISERN MRALES

P. P.

tr: jpt
R/rm.