

374609

26



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

PATENTE DE INTRODUCCION

a favor de:

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, vormalis Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt (Main) (República Federal Alemana), por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANILIDAS DE ACIDO GAMMA-RESORCILICO"

Memoria descriptiva

Ya se conocen las anilidas del ácido gamma-resorcílico [†]) desde la publicación del "JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH OF INDIA" 11B, 292 (1952).

[†]) = anilidas del ácido 2,6-dihidroxibenzoico

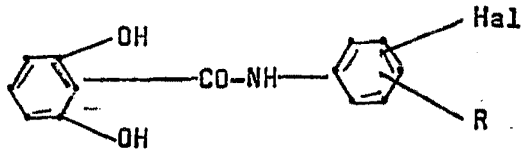
Ahora bien, se descubrió de manera sorprendente,



374609

que se obtienen las anilidas del ácido gamma-resorcílico de la fórmula general

10



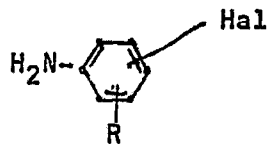
I

en la cual significa Hal un átomo de halógeno y R hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico de bajo peso molecular, y que dichos compuestos poseen cualidades terapéuticas superiores, si

15

a) se hace reaccionar el ácido gamma-resorcílico respectivamente sus derivados funcionales capaces de reacción con derivados de anilina de la fórmula general

20

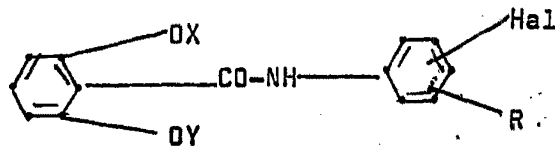


II

o

b) se tratan compuestos de la fórmula general

25



III

en la cual significan X e Y grupos alquílicos de bajo peso molecular o grupos aralquílicos o acílicos con medios de disociación de éter y/o se hidrolizan dichos compuestos.

30

Como materia de partida para el procedimiento mencionado bajo a) se empleen de acuerdo con el invento anilinas, cuyo núcleo de benzol contiene como sustituyente por lo menos



374609

un átomo de halógeno. Como átomos de halógeno pueden considerarse todos los halógenos, pero se prefiere especialmente el cloro y el bromo. Como materiales de partida pueden emplearse las halógeno-anilinas mono- o di- sustituidas en todas las posiciones posibles, como también las alquil-halógeno-anilinas di-sustituidas en las posiciones 2,6 - 2,5 - 2,4 y 2,3. El procedimiento según el invento y según a) se realiza por ejemplo de tal manera que se hace reaccionar el ácido gamma-resorcílico con un derivado de anilina en presencia de un agente de condensación adecuado conjuntamente. Se trabaja aquí ventajosamente dentro de un disolvente inerte. Para ello puede emplearse por ejemplo hidrocarburos aromáticos como el bencol, toluol, xilol o éter como el éter dietílico o diisopropílico. Como agente de condensación se emplean con ventaja los halogenuros del fósforo. Especialmente adecuados son el tricloruro o el oxicloriguro de fósforo. Para acelerar la reacción se efectúa la transformación a temperaturas aumentadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Por lo general concluye en pocas horas. Para aislar la anilida del ácido gamma-resorcílico, se trata la mezcla de reacción en caso dado, previa destilación del disolvente, con agua y se separa por filtración el producto insoluble.

Frecuentemente es ventajoso hacer reaccionar con anilina no el ácido gamma-resorcílico libre sino un derivado



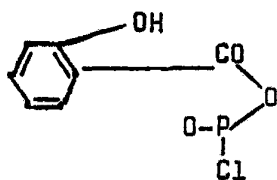
374609

funcionalmente reaccionable de dicho ácido. Adecuados para esto son por ejemplo los haluros, los anhídridos o los ésteres de ácido.

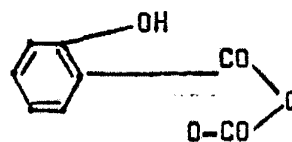
60 En forma especialmente lisa reaccionan los ésteres aromáticos, como por ejemplo el éster fenílico con las anilinas. En este caso se mezcla los componentes de reacción entre sí, y se calienta durante poco tiempo a temperaturas elevadas, preferentemente a 160 - 200°. Después del enfriamiento se frota convenientemente el producto de reacción sólido con un disolvente inerte y luego puede aislarse la anilida mediante filtración. La reacción de los ésteres aromáticos del ácido gamma-resorcílico con anilinas se lleva a cabo ventajosamente también en presencia de disolventes inertes de punto de ebullición elevado. Adecuados para ello son los hidrocarburos aromáticos o los hidrocarburos halogenados como el xilol, la tetralina, el tricloronbenzol, etc.

70 Anhídridos inertes mezclados, que como derivados reaccionables del ácido gamma-resorcílico pueden emplearse en la acilación de las anilinas, son por ejemplo la 2-cloro-5-hidroxi-4H-1,3,2-dioxifosforin-4-ona de la fórmula IV y la 5-hidroxi-1,3-benzodioxan-2,4-diona de la fórmula V

80

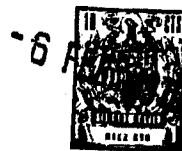


IV



V

374609



85 Estos compuestos se forman mediante la reacción del tricloruro de fósforo, respectivamente del fosgeno con el ácido gamma-resorcílico. La reacción con una anilina se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente inerte como por ejemplo el benzol, el toluol, el dioxano, el éter dibutílico y otros, calentando la mezcla de reacción a temperaturas elevadas, y preferentemente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Al terminar la reacción se trata con agua y se aísla la anilida en la forma usual.

90

En el modo de trabajo del procedimiento del invento marcado con b), los productos deseados pueden también obtenerse de manera tal que en compuestos correspondientes a la fórmula general III, en los cuales los grupos hidroxílicos del ácido resorcílico son protegidos por grupos alquílicos de bajo peso molecular o por grupos aralquílicos o acílicos, se disocian estos grupos de protección por el tratamiento con medios de disociación de éter o por medio de la hidrólisis.

95

La preparación de estas resorcilanilidas protegidas de la fórmula III puede hacerse por ejemplo en la forma descrita anteriormente, partiendo de derivados del ácido resorcílico correspondientemente sustituidos. Esta forma de procedimiento es especialmente adecuada cuando se emplean como derivados del ácido resorcílico los muy reaccionables haluros de ácidos. Como grupos protección adecuados queremos mencionar por ejemplo los grupos alquílicos de bajo peso molecular, como

100

105

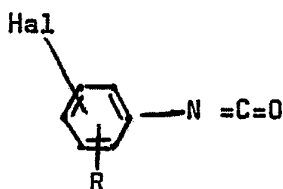
374609



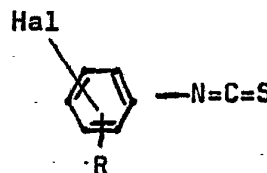
110 el grupo metílico o etílico o restos aralquílicos, como por ejemplo el resto bencílico. Como grupo de protección entran en consideración también los restos acílicos de bajo peso molecular, como por ejemplo, los restos acetílico o propio nílico, como asimismo los restos acílicos aromáticos, como el resto benzoílico o el resto carbometoxi.

115 Los derivados de ácido de este modo protegidos pue den someterse a la reacción arriba descrita con los derivados de anilina con el fin de obtener compuestos de la fórmula III.

120 También pueden hacerse reaccionar los derivados del ácido resorcílico protegidos en los grupos OH con isocianatos o isotiocianatos de la fórmula general VI respectivamente VII en los cuales Hal significa un átomo de halógeno y R hidrógeno, halógeno o un grupo alquílico de bajo peso molecular



VI



VII

125

La reacción se efectúa en forma conveniente entre 80 y 160° C en disolventes inertes, formándose con la disociación de CO₂ o COS las anilidas correspondientes de la fórmula III.

130

Según la naturaleza del grupo de protección su disociación se lleva a cabo por los métodos usuales. Los restos



1970

374609

135 acílicos pueden separarse por ejemplo mediante la hidrólisis, como por ejemplo mediante el tratamiento con álcali diluido, mientras que los grupos alquílicos pueden disociarse por ejemplo mediante el calentamiento con ácido bromhídrico o ácido yodhídrico u otros medios de disociación de éter como el cloruro o el bromuro de aluminio. Los grupos aralquílicos se pueden separar con ácido bromhídrico o ácido yodhídrico o mediante la hidrogenación catalítica.

140 Las sustancias obtenidas por el procedimiento según el invento son cuerpos cristalinos incoloros, que son muy poco solubles en agua. Por la recristalización dentro de disolventes adecuados se dejan generalmente purificar muy bien.

145 Las nuevas anilidas del ácido gamma-resorcílico se distinguen por una eficacia marcadamente antihelmíntica. Se dirige especialmente contra la tenia y supera la eficacia del fármaco que se emplea en la práctica contra la tenia o sea la 2'-cloro-4'-nitroanilida del ácido 5-cloro-salicílico. Estas cualidades prepotentes pueden verse en la Tabla I que sigue, en la cual se resumen los resultados experimentales de ensayos quimioterapéuticos sobre algunos de los productos del procedimiento en comparación con la 2'-cloro-4'-nitroanilida del ácido 5-cloro-salicílico. Los exámenes fueron llevados a cabo en ratas infectadas experimentalmente para el ensayo con tenia, administrándose los compuestos por ensayar a los animales una vez por vía bucal en una suspensión de tilo

150

155



374609

160 sa. La infección de las ratas se llevó a cabo con cinco cisticercoides de *Hymenolepis diminuta* obtenidas del *Tribolium confusum* por capita. Al terminar el período de prepotencia se controló el inicio de la infección mediante exámenes de las heces. Se determinó el éxito del tratamiento mediante repetidos exámenes de las heces el tercer y quinto día y por la disección de los animales el séptimo día del tratamiento. La dosis curativa mínima es aquella cantidad de sustancia activa, que llevó a la desaparición de los helmintos.

165

Tabla I

Investigación quimioterapéutica; Animales experimentales: Ratas, Parásito: *Hymenolepis diminuta*.

170	Sustancia	Dosis curativa mínima (mg/kg del peso corporal)
	4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	25
	4'-bromanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	16
175	3'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	50
	2',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	20
180	2'-metil-4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	10
	2'-cloro-4'-nitroanilida de ácido 5-clorealicílico	50

En contraste con la 2'-cloro-4'-nitroanilida de ácido 5-clorealicílico conocida como antihelmíntico o remedio contra la



374609

185 tenia, la eficacia antihelmíntica de los productos del pro-
cedimiento se extiende a otros parásitos intestinales como
por ejemplo al nematodo oxiuro. La Tabla II contiene los
resultados de las investigaciones con ratones que fueron
infestados experimentalmente con 200 huevos de *Aspiculuris*
190 *tetraptera* per capita. Las sustancias del ensayo se adminis-
traron a los animales tres veces en forma oral en una suspen-
sión de tilosa. El éxito del tratamiento se determinó median-
te el examen de las heces al final del período de la prepo-
tencia, como también el tercer y quinto día y además por la
195 disección de los animales el séptimo día. Como dosis curati-
va mínima se designó aquella dosis, con la cual después de
tres aplicaciones ya no había parásitos.

Tabla II

Investigaciones quimioterapéuticas; Animales experimentales:

200 Ratones; Parásito: *Aspiculuris Tetraptera*

Sustancia	Dosis curativa mínima (mg/kg por peso corporal)
4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	3 x 125
205 3'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	3 x 250
4'-bromanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	3 x 400
210 2'-metil-4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	3 x 200
2'-cloro-4'-nitroanilida de ácido 5-clorsalicílico	ineficaz



374609

215 Los valores mencionados indican que los productos del procedimiento son medicamentos muy valiosos. Son muy adecuados en primer lugar para combatir la tenia en los seres humanos, animales domésticos y animales de utilidad. Además pueden emplearse también en presencia de infecciones múltiples por varios parásitos intestinales con éxito como terapéuticos.

220 Las gamma-resorcilanilidas conocidas por el Journal of Scientific and Industrial Research of India, 11B, 292 (1952) que se diferencian de los productos del procedimiento en que no contiene ninguna sustitución con halógeno, no mostraron en los ensayos descritos ninguna eficacia antihelmíntica.

225 Ejemplo 1

4-fluoranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

230 Se calienta conjuntamente 35 g 2,6 éster fenílico del ácido 2,6-dihidroxibenzoico y 18 g de 4-fluoranilina durante 5 minutos hasta los 195° C. Luego se enfría hasta aproximadamente 20°, se trituran la masa cristalina con 40 ml de Benzol, se separa los cristales por succión y se les lava con 80 ml de etanol. Se obtiene 36 g de 4'-fluoranilida de ácido 2,6-ácido dihidroxibenzoico.

235 F = 224 - 225°.

(El éster fenílico de ácido 2,6-dihiroxibenzoico (F = 96 - 97°) se puede obtener haciendo actuar el oxiclорuro

374609



de fósforo sobre el ácido 2,6-dihidroxibenzoico y el fenol.)

Ejemplo 2

240 4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

92 g de éster fenílico de ácido 2,6-dihidroxibenzoico y 60 g de 4-cloranilina se calientan juntamente durante 10 minutos hasta 180°. Luego se enfría a aproximadamente 20°, tritura la masa cristalina con 80 ml de Benzol, se filtra los cristales con succión, y se lava con 60 ml de benzol y 80 ml de etanol. Se obtiene 101 g de 4'-cloroanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 223 - 225°.

Ejemplo 3

4'-bromanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

250 Se calienta conjuntamente durante 10 minutos a 190° 69 g de éster fenílico de ácido 2,6-dihidroxibenzoico y 62 g de 4-bromanilina. Luego se enfría hasta aproximadamente 20°, se tritura la masa cristalina con 60 ml de benzol y se filtra con succión los cristales, se lava a estos con 40 ml de benzol y 100 ml de etanol. Se obtiene 84 g de 4-bromanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 229 - 230°.

En forma análoga se forman con rendimientos igualmente buenos:

Ejemplo:

		F
260	4 2'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	246-247°
	5 3'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	226-228°
265	6 2',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	240-241°
	7 2',5'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	268-269°
	8 2'-metil-4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico	209-211°



374609

270 Ejemplo 9

2',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

105 g de éster fenílico de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 75 g de 2,4-dicloranilina y 90 ml de 1,2,4-triclorobenzol se calientan conjuntamente durante 10 minutos hasta 195^o. Después del enfriamiento se filtran con succión los cristales segregados, se lavan con 100 ml de etanol y se recristalizan en tetrahidrofurano. Se obtienen 68 g de 2',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 241 - 242^o.

275 Ejemplo 10

En forma análoga se obtiene la 3',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 267 - 268^o.

Ejemplo 11

2'-metil-6'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

35 g de éster fenílico de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 22 g del 2-amino-3-clorotoluol y 35 ml de tetralina se calientan durante 15 minutos a 190^o. Después del enfriamiento se agregan 85 ml de éter de petróleo (zona de ebullición: 40 - 80^o), se filtra con succión los cristales segregados y se recristalizan en etanol. Se obtiene 20 g de 2'-metil-6'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 194 - 196^o.

290 Ejemplo 12

3'-4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

15,4 g de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 33 g de 3,4-dicloranilina, 450 ml de toluol seco y 15,7 g de tricloruro de



374609

295 fósforo se calientan conjuntamente con reflujo durante 7
horas, agitando. Luego se elimina el toluol por destilación
en el vacío, y el residuo se hierve cuatro veces, cada vez
con 300 ml de agua, filtrándose cada vez con succión el pro-
ducto bruto no disuelto. Para la purificación se recrista-
300 liza en dioxano. Se obtiene 16,8 g de 3',4'-dicloranilida de
ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 267^o.

Ejemplo 13

4'-yodanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

21 g de 2-cloro-5-hidroxi-4H-1,3,2-dioxafosforina-
305 4-ona, 42 g de 4-yodanilina y 150 ml de benzol seco se calien-
tan conjuntamente durante una hora con reflujo. El benzol se
separa por destilación al vacío, y el residuo se calienta
durante 30 minutos con 250 ml de agua, secándose el producto
no disuelto por filtración y se lava tres veces con 150 ml de
310 agua caliente cada vez. Para purificación se recristaliza dos
veces en ácido acético glacial. Se obtiene 15 g de 4'-yodani-
lida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 226^o (Z).

La (2-cloro-5-hidroxi-4H-1,3,2-dioxafosforina-4-ona
se puede obtener a partir de ácido 2,6-dihidroxibenzoico y
315 tricloruro de fósforo. Se trata de un aceite incoloro, soluble
en éter de petróleo, que se transforma con agua en ácido 2,6-
dihidroxibenzoico).

Ejemplo 14

3',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

374609



1970

320 a) En 65 ml de tetrahidrofurano seco se disuelve 13 g de
3,4-dicloranilina y 11 g de trietilamina. A esta solución
se agrega por gota agitando y enfriando (5°C) en el lapso de
5 minutos una solución de 16,1 g de cloruro de 2,6-dimetoxi
benzoilo en 45 ml de tetrahidrofurano seco. Se agita durante
325 1 hora, se saca el tetrahidrofurano por destilación, se tri-
tura el residuo con 150 ml de agua, se filtra los cristales
con succión y se tritura o se mezcla estos uno tras otro con
150 ml 2n HCl y 2n NaOH, se filtra cada vez con succión y se
lava con 40 ml de H₂O. El producto bruto se recristaliza en
330 metanol. Se obtiene 17,5 g de 3',4'-dicloranilida de ácido
2,6-dimetoxibenzoico. F = 181 - 183°.

b) 1,5 g de 3',4'-dicloranilida de ácido 2,6-dimetoxibenzoico
y 8 ml de ácido yodhídrico al 57% se calientan juntamente du-
rante 40 minutos con reflujo. Después se enfría se diluye con
335 30 ml de agua, se filtra los cristales con succión, se lava
los mismos con 15 ml de agua y se recristalizan desde el dio-
xano. Se obtiene 1,1 g de 3',4'-dicloranilida de ácido 2,6-
dihidroxibenzoico. F = 267°.

Ejemplo 15

340 4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

a) 3,1 g de ácido 2,6-dimetoxibenzoico y 2,7 g de 4-clorofenil-
isocianato se calientan juntos en 15 ml de 1,2-diclorobenzol
durante 4 horas a 160°. Se filtra la solución caliente, se eva-
pora al vacío, y el residuo se tritura con 15 ml de 1n NaOH,
345 se filtra con succión el producto sólido, se lava con 15 ml de



374609

agua y se recristaliza dos veces en metanol. Se obtiene 2,0 g de 4'-cloranilida de ácido 2,6-dimetoxibenzoico. F = 210 - 211^o.

350 b) 1,8 g de 4'-cloranilida de ácido 2,6-dimetoxibenzoico se calienta con 10 ml de una solución al 57% de ácido yodhídrico durante 40 minutos con reflujo. Después se enfría, se diluye con 30 ml de agua, se filtra con succión los cristales, se los lava con 15 ml de agua y se los recristaliza en metanol. Se obtiene 1,2 g de 4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico. F = 223 - 225^o.

355

Ejemplo 16

4'-cloranilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico

La 4'-cloranilida de ácido 2,6-dimetoxibenzoico se obtiene también de la siguiente manera:

360 1,5 g de ácido 2,6-dimetoxibenzoico y 1,4 g de 4-cloro-faniliso tiocianato se calientan juntos durante 4 horas a 160^o en 8 ml de 1,2-diclorobenzol. Se filtra la solución caliente y se evapora al vacío triturándose el residuo con 15 ml 1n NaOH, se filtra con succión el producto sólido, se lava con 10 ml de agua y se recristaliza en metanol. Rendimiento 0,8 g. F = 210 - 211^o.

365

El desdoblamiento de los grupos metoxi se verifica en la forma descrita en el Ejemplo 15 b.

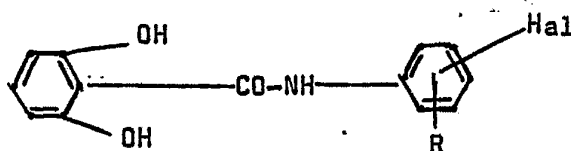


1979

374609

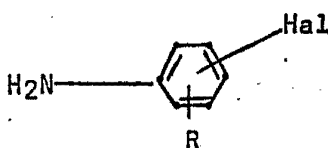
REIVINDICACIONES

370 1). Procedimiento para la obtención de anilidas del ácido gamma resorcílico de la fórmula general



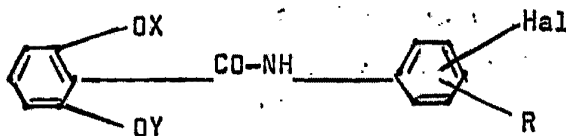
en la cual Hal significa un átomo de halógeno y R = hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico de bajo peso molecular caracterizado porque

380 a) se hace reaccionar el ácido gamma-resorcílico respectivamente sus derivados funcionales reaccionables con derivados de anilina de la fórmula general



385 ó

b) se tratan compuesto de la fórmula general



390 en la cual X e Y significan grupos alquílicos de bajo peso molecular o grupos aralquílicos o acílicos, con medios de disociación de éter y/o se hidrolizan dichos compuestos.



374609

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ANILIDAS DE ACIDO
GAMMA-RESORCILICO".

395

Esta Memoria consta de diecisiete hojas foliadas
y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 16 de Diciembre de 1969