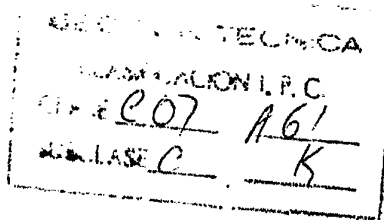


P.- 45.604

HOE 69/F 268



383653



Memoria descriptiva

383653

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad / ~~de esta República~~ alemana

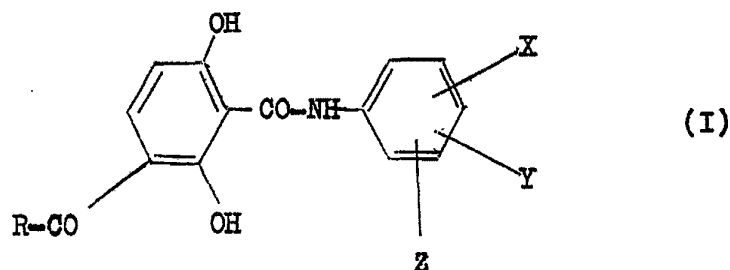
con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ANILIDAS DE
ACIDO 3-ACIL-GAMMA-RESORCILICO"
(Clase Internacional C07c)



Objeto del invento son anilidas de ácido 3-acil-gamma-resorcílico activas como antihelmínticos de la fórmula

5

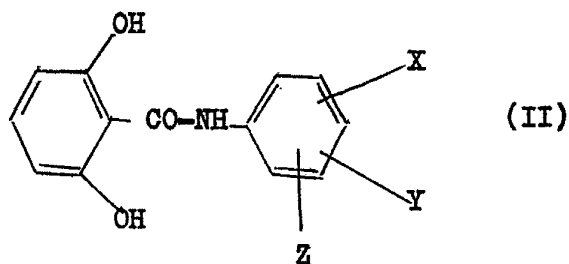


10

en la que R significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, X significa hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo, Y y Z significan hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o halógeno. Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de los compuestos citados, el cual está caracterizado porque se somete a anilidas de ácido gamma-resorcílico de la fórmula

15

20



25

a una reacción de Friedel-Crafts, en presencia de ácidos de Lewis, y eventualmente se saponifican los ésteres resultantes como intermedio. De acuerdo con el procedi-

30

383653



miento indicado se pueden hacer reaccionar, en el sentido de una reacción de Friedel-Crafts, las más diversas anilidas de ácido gamma-resorcílico, tales como por ejemplo 3'-trifluorometilanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico; 4'-cloroanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico; 4'-bromoanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico; 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico; 4'-yodoanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, y otras.

En este caso, en calidad de halogenuros de acilo son apropiados por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de ácido butárico, cloruro de ácido isobutárico, cloruro de ácido valérico y cloruro de ácido caprónico. Eventualmente, se pueden utilizar también los ácidos carboxílicos libres en presencia de un agente fijador de agua, tal como ácido polifosfórico.

En calidad de disolvente sirven los que son usuales en el caso de reacciones de Friedel-Crafts, tales como sulfolano, tetracloroetano, sulfuro de carbono, nitrobenzeno, anhídrido de ácido acético, etc. En efecto, en el último caso se esterifican primero los grupos OH fenólicos, pero estos ésteres, al continuar la reacción, actúan acilando en el sentido de un desplazamiento de Fries (véase ejemplo 16).

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura elevada en presencia de ácidos de Lewis, tales como $AlCl_3$, BF_3 , $SnCl_4$ etc., ascendiendo el tiempo de reacción usualmente a al menos 1 hora. En el caso de la utilización de $AlCl_3$ o de éterato de BF_3 se



forman complejos que deben ser destruídos o descompues-
tos con ácidos minerales.

Las sustancias de partida de la fórmula --
II se pueden obtener de manera de por si conocida, por --
5 ejemplo por reacción de derivados funcionales, por ejem-
plo del ácido gamma-resorcílico con anilinas (X, Y, Z) --
sustituídas.

Las nuevas anilidas de ácido 3-acil-gamma -
resorcílico se caracterizan por una pronunciada eficacia
10 antihelmíntica. En grado especial esta eficacia está --
dirigida contra dístomos hepáticos y entre estos espe- --
cialmente contra el dístomo hepático grande, Fasciola --
hepática. El efecto antihelmíntico se muestra en el ca-
so de utilización de ratas o de conejos en calidad de ---
15 animal de ensayo. En la práctica, la infección con dí-
stomos hepáticos posee considerable importancia sobre to-
do en el caso del cordero. Aquí se han mostrado los --
productos del procedimiento como sobresalientes compues-
tos químico-terapéuticos. La aplicación puede tener lu-
20 gar peroralmente o subcutaneamente, habiéndose de conce-
der la preferencia según los casos a uno o a otro tipo -
de aplicación. En la siguiente tabla se indican, para -
algunos productos del procedimiento, las dosis cuya ad--
ministración en una única vez a corderos infectados in--
25 tensamente de modo natural condujo a un cese total de --
la segregación de huevos y a liberar totalmente a los --
animales de dístomos hepáticos.

30 Tabla: investigaciones químico-terapéuti-
cas.

383653

15 S



Animal huésped: cordero

Parásito: Fasciola Hepática.

5	Sustancia	Aplicación	Dosis terapéutica (mg/kg de peso cor- poral)
10	3',5'-bis-trifluorometil- -anilida de ácido 3-buti- ril-gamma-resorcílico.	p. o.--	10
10	3',5'-bis-trifluorometil- -anilida de ácido 3-iso- butiril-gamma-resorcili- co	p. o.	10
15	3',5'-bis-trifluorometil- -anilida de ácido 5-yodo- -3-isobutiril-gamma-re- sorciólico	p. o.	15

Las dosis indicadas fueron toleradas por --
los animales sin síntomas secundarios.

20 Por consiguiente, los productos del proce-
dimiento constituyen medicamentos valiosos para combatir
la infección con dístomos hepáticos en la medicina vete-
raria.

25 Ejemplo 1.- 3'-trifluorometilanilida de
ácido 3-isobutiril-2,6-dihidroxibenzoico.

30 40 g de 3'-trifluorometilanilida de ácido -
2,6-dihidroxi-benzoico (punto de fusión 209°C), 105 ml -



de sulfolano, 47 g de cloruro de ácido isobutírico y 35 ml de eterato de trifluoruro de boro son calentados conjuntamente durante 3 horas a 100° C. Después del enfriamiento se vierte el contenido del matraz sobre 500 g - - de hielo, se filtran con succión los cristales separa- - dos y se lavan con 50 ml de agua. El producto bruto es calentado bajo reflujo durante 1 hora en una mezcla de - - 75 ml de dioxano, 150 ml de metanol y 20 ml de ácido - - clorhídrico concentrado, y la solución resultante es - - concentrada por evaporación en vacío hasta cristaliza- - ción incipiente. Después del enfriamiento se filtran -- con succión los cristales y se lavan con 50 ml de meta- - nol. Se obtienen 37 g de 3'-trifluorometilanilida de -- ácido 3-isobutiril-2,6-dihidroxibenzoico, punto de fu- - sión 123-125°C.

De acuerdo con el procedimiento del ejem- - plo 1 se obtienen con rendimientos igualmente buenos:

Ejemplo	p. de f.
20	
2	4'-cloroanilida de ácido 3-isobuti- ril-2,6-dihidroxibenzoico 171-173°C
25	
3	4'-bromoanilida de ácido 3-isobuti- ril-2,6-dihidroxibenzoico 181-182°C
40	
4	3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-isobutiril-2,6-dihidroxiben- zoico 131-132°C
5	4'-yodoanilida de ácido 3-isobuti-

383653

15 SEP



Ejemplo

p. de f.

5 ril-2,6-dihidroxibenzoico

167-169°C

5

Ejemplo 6.- 3',5'-bis-trifluorometilani-
lida de ácido 3-caproil-2,6-dihidroxibenzoico.

10 73 g de 3',5'-bis-trifluorometil-anilida -
de ácido 2,6-dihidroxibenzoico (punto de fusión 218-220°C), 310 ml de tetracloroetano, 92 g de cloruro de ácido caproico y 50 ml de eterato de trifluoruro de boro son calentados conjuntamente a 100°C durante 4 horas. Después de esto se separa el tetracloroetano por destilación en vacío, se tritura el residuo sólido con 200 ml de éter de petróleo, se filtra con succión y se lava con 100 ml de éter de petróleo. El compuesto complejo de trifluoruro de boro así aislado es descompuesto calentando durante 3 horas bajo reflujo con una mezcla de 120 ml de dioxano, 240 ml de metanol y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento se filtran con succión los cristales y se lavan con 150 ml de metanol. Se obtienen 76 g de 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-caproil-2,6-dihidroxibenzoico, punto de fusión 136-137°C.

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6 se obtienen con rendimiento igualmente bueno:

30



Ejemplo

5	7	anilida de ácido 3-butiril-2,6-dihidroxibenzoico	125-126°C
	8	4'-cloroanilida de ácido 3-butiril-2,6-dihidroxibenzoico	129-131°C
	9	2',4'-dicloroanilida de ácido 3-butiril-2,6-dihidroxibenzoico	178-180°C
10	10	3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-butiril-2,6-dihidroxibenzoico	109-111°C
	11	4'-bromoanilida de ácido 3-isobutiril-2,6-dihidroxibenzoico	181°C
15	12	4'-bromoanilida de ácido 3-butiril-2,6-dihidroxibenzoico	128-130°C
	13	4'-bromoanilida de ácido 3-caproil-2,6-dihidroxibenzoico	103-105°C
20			

Ejemplo 14.- 4'-bromoanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxibenzoico.

25 62 g de 4'-bromoanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 200 ml de tetracloroetano, 40 ml de anhídrido de ácido acético y 50 ml de eterato de trifluoruro de boro son calentados conjuntamente durante 2 horas a 95°C. Durante la reacción precipita un compuesto complejo de trifluoruro de boro cristalino. Este es fil-

30



5 trado con succión, es lavado con 120 ml de tetracloruro de carbono, y es descompuesto por calentamiento durante 2 horas bajo reflujo con una mezcla de 150 ml de dioxano, 300 ml de metanol y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento, los cristales son filtrados con succión y son lavados con 80 ml de metanol. Se obtienen 43 g de 4'-bromoanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxibenzoico. Punto de fusión 171-173°C.

10

Ejemplo 15.-

15

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 14 se obtiene 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxi-benzoico. Punto de fusión 151-153°C.

20

Ejemplo 16.- 4'-bromoanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxibenzoico.

25

a) 61 g de 4'-bromoanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 70 ml de anhídrido de ácido acético y 10 ml de cloruro de acetilo son calentados conjuntamente a 100°C durante 90 minutos. La solución resultante es concentrada por evaporación en vacío y el residuo sólido es recristalizado 3 veces en benceno. Se obtienen 52 g de 4'-bromoanilida de ácido 2,6-diacetoxibenzoico. P. de f. 142°C.

30

b) 39 g de 4'-bromoanilida de ácido 2,6-



diacetoxibenzoico, 27 g de cloruro de aluminio anhidro
y 150 ml de tetracloroetano son calentados conjuntamente
durante 3 horas a una temperatura del baño de 160° C. -
Luego se enfría, se añaden 300 g de hielo y se expulsa -
5 tetracloroetano con vapor de agua. El residuo no di- -
suelto es filtrado con succión, es lavado con 200 ml - -
de agua, es calentado a 80° C durante 30 minutos junto -
con 200 ml de ácido clorhídrico al 18 %, después del en--
friamiento es nuevamente filtrado con succión, es lavado
10 con 75 ml de agua y es recristalizado en dioxano. Se --
obtienen 23 g de 4'-bromoanilida de ácido 3-acetil-2,6-
dihidroxibenzoico. P. de f. 171-173°C.

15 Ejemplo 17.- 2',5'-bis-trifluorometil-anilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxibenzoico.

a) De acuerdo con el procedimiento del --
ejemplo 16a, a partir de 3',5'-bis-trifluorometilanili--
da de ácido 2,6-dihidroxibenzoico (punto de fusión 218-
20 220° C), se prepara la 3',5'-bis-trifluorometilanilida -
de ácido 2,6-diacetoxibenzoico (punto de fusión 147 -
148° C).

25 b) 22 g de 3',5'-bis-trifluorometilanili-
da de ácido 2,6-diacetoxibenzoico, 75 ml de tetracloro--
etano y 15 ml de eterato de trifluoruro de boro son ca--
lentados conjuntamente a 95° C durante 4 horas. Después
de esto se concentra a fondo por evaporación en vacío --
el contenido del matraz, y se calienta bajo reflujo el -
30

383653

15 S



residuo durante 90 minutos con una mezcla de 60 ml de dioxano, 120 ml de metanol y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento se filtran con succión los cristales, se lavan con 30 ml de metanol y se obtienen 16 g de 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxibenzoico. Punto de fusión 151-153° C.

5

10

Ejemplo 18.- 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-isobutiril-2,6-dihidroxibenzoico.

36 g de 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, 140 g de ácido polifosfórico y 150 ml de sulfolano son agitados a 70° C para formar una pasta poco espesa, a la que se añaden entonces 10 g de ácido isobutírico. Se sigue calentando durante 3 horas más a 95° C, se enfría a aproximadamente 35° C, se añaden 400 g de hielo y se agita durante 1 hora más a la temperatura ambiente. El producto bruto es filtrado con succión, es lavado con 150 ml de agua y es recristalizado 2 veces en dioxano. Se obtienen 18 g de 3',5'-bis-trifluorometilanilida de ácido 3-isobutiril-2,6-dihidroxibenzoico. Punto de fusión 131° C.

15

20

25

Ejemplo 19.- 4'-bromoanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidroxibenzoico.

A 9,3 g de 4'-bromoanilida de ácido 2,6-dihidroxibenzoico en 25 ml de sulfolano se añaden, bajo --

30



5 agitación y enfriamiento, primero 10 ml de tetracloruro
de estaño y luego 5,0 g de anhídrido de ácido acético. -
A continuación, se calienta la solución a 95° C durante
75 minutos y se deja reposar durante 18 horas a la tem-
peratura ambiente. Se vierte el contenido del matraz ---
10 en 80 ml de ácido clorhídrico 2 N, se filtra con suc- -
ción el precipitado resultante, se lava con 30 ml de - -
agua y se recristaliza 2 veces en dioxano. Se obtienen
6,7 g de 4'-bromoanilida de ácido 3-acetil-2,6-dihidro-
10 xibenzoico. P. de f. 171-172° C.

 Esta solicitud que corresponde a la presen-
tada en la República Federal Alemana, el 16 de septiem-
bre de 1.969, bajo el número P 19 46 751.7, se acoge a
15 los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

20

- R E I V I N D I C A C I O N E S -
=====

25

30

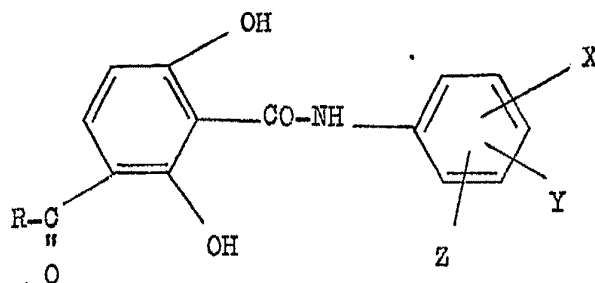
 Los puntos de Invención, propia y nueva, --
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud

383653



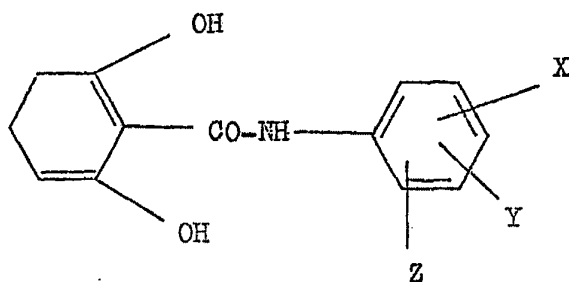
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de anilidas de ácido 3-acil-gamma-resorcílico de la fórmula



en la que R significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, X significa hidrógeno, halógeno, nitro o trifluorometilo, Y y Z significan hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o halógeno, caracterizado porque se somete a anilidas de ácido gamma-resorcílico de la fórmula

27.2.73



5

en que X, Y y Z tienen los significados arriba indicados, a una reacción de Friedel-Crafts, en presencia de ácidos de Lewis, y eventualmente se saponifican los ésteres resultantes como intermedio.

10

2.- Procedimiento de preparación de anilidas de ácido 3-acil-gamma-resorcílico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

15

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 1 MAR. 1973

P.A.

Alberio de Elizaburu
Pat. Esp.