

227478

P.- 14.211.-

227478

22



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1er CERTIFICADO DE ADICIÓN

en

E S P A Ñ A

a nombre de Dr. Karl Thomae Gesellschaft Mit Beschränkter Haftung, entidad alemana, establecida en Biberach a.d. Riss, Alemania, por:

“MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL, número 208.304, solicitada el 13 de Abril de 1.953, por: PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE 4,4'-DIOXI-DIFENIL-PIRIDIL-METANOS”.-

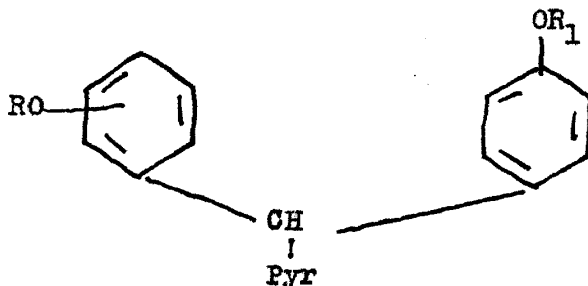


El presente invento es un perfeccionamiento ulterior del procedimiento de la patente principal 208.304 para la fabricación de dioxi-difenil-piridil-metanos o sus derivados O-acilados u O-alquilados. Tales combinaciones son laxantes valiosos muy activos y prácticamente inowuos.

5

227478

Se ha encontrado que dioxidifenil-pi-  
ridil-metanos de fórmula general



(en la que R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, restos alquilo  
ó acilo y Pyr el anillo de piridina, siendo R y R<sub>1</sub> igua-  
5 les o diferentes y pudiendo contener además tanto el ani-  
llo de piridina como el anillo fenólico grupos alquilo,  
arilo o aralquilo como sustituyentes) se forman con buen  
rendimiento cuando se condensan, en presencia de agentes des-  
hidratantes, oxifenil-piridil-carbinoles o los derivados  
10 O-alquilados u O-acilados de estos carbinoles (cuyos grupos  
hidroxilo, alcoxi o aciloxi fenólicos pueden estar en posi-  
ción 2, 3 ó 4 y en los que en el anillo piridínico y el ani-  
llo fenólico pueden estar sustituidos con restos alquilo,  
arilo o aralquilo) con fenoles que no estén sustituidos en  
15 posición para con relación al grupo hidroxilo, pero que pue-  
den estar sustituidos en las restantes posiciones con restos  
alquilo, arilo o aralquilo, La acilación o la alquilación de  
los grupos hidroxilo libres presentes en los productos de  
partida e en los productos finales, puede realizarse duran-  
20 te o después de la condensación.

227478



1956

Según este procedimiento pueden prepararse por ejemplo de manera sencilla (4-oxi-4'-alcoxi)-piridil-metanos, de otro modo difícilmente asequibles. Además, es ahora posible obtener 4,2'-dioxidifenil-piridil-metanos, que igualmente poseen un fuerte efecto laxante. Esto es sorprendente, ya que hasta ahora se suponía que las propiedades laxantes de los compuestos del tipo del difenil-metano estaban unidas a la presencia de dos grupos hidroxilo fenólicos en posiciones 4,4' [ Kaufmann, Arzneimittelsynthese, pág. 260, Springer-Verlag (1.953) ] .

Como agentes deshidratantes pueden utilizarse en la reacción ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, cloruro de aluminio, cloruro de zinc y análogos.

Se opera preferentemente a temperatura ambiente; sin embargo puede recomendarse llevar a cabo la reacción también con enfriamiento, como por ejemplo cuando se utiliza ácido sulfúrico, o con ligera calefacción, como por ejemplo cuando se utiliza ácido fosfórico.

La condensación puede también realizarse en presencia de disolventes, como benceno, tolueno y similares. Los productos finales con grupos hidroxilo libres pueden acilarse o alquilarse de la manera ordinaria, mientras que los compuestos con grupos alcoxi pueden ser desalcoholados por métodos conocidos.

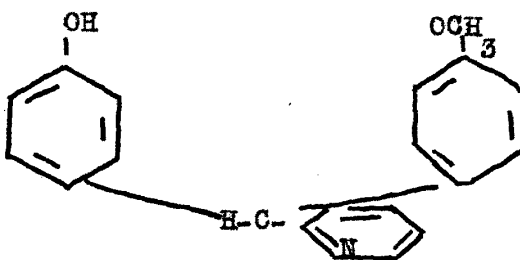
Los piridil-oxifenil-carbinoles, necesarios como productos de partida para la realización del

procedimiento del presente invento, son en parte conocidos Sperber y col., Am. Soc., 73, 3856 (1.951) y en parte se preparan según métodos conocidos por reacción de piridin-aldehidos con compuestos de Grignard de los fenoles correspondientes.

La realización del procedimiento de acuerdo con este invento se explica más claramente a continuación mediante algunos ejemplos.

Ejemplo 1.

10 (4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano



Una mezcla de 5 g de (4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-carbinol y 10 g de fenol se calienta moderadamente en baño maría hasta licuación y se trata entonces con enfriamiento y agitación con 10 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Después de dejar estar algún tiempo, la mezcla de reacción se disuelve en agua, se añade sosa diluída hasta reacción alcalina, se filtra y por adición de ácido clorhídrico diluído al filtrado hasta débil reacción ácida, seguida de neutralización con carbonato sódico, se obtiene un precipitado que se recristaliza de metanol. Se obtienen 5 g de cristales incoloros de punto de fusión

227478

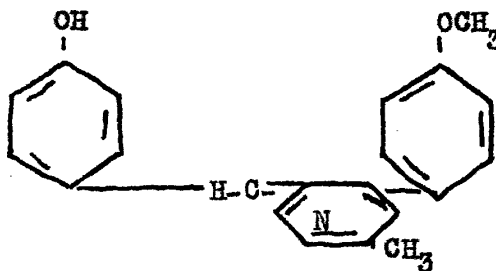


156°C.

Utilizando como agente de condensación 20 g de ácido fosfórico anhidro, calefacción durante 4 horas a 50°C y reposo durante algún tiempo a temperatura ambiente, se produce el mismo compuesto con un rendimiento de 4,5 g. Si se utilizan para la condensación 10 g de cloruro de zinc ó de tetracloruro de estaño, calentando un día a 50°C se obtiene el producto anterior aproximadamente con el mismo rendimiento.

10 Ejemplo 2(4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano

5 g de (4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-carbinol y 7 g de fenol se disolvieron en 60 cm<sup>3</sup> de benceno y se trataron con enfriamiento con 4 g de cloruro de aluminio en porciones. Después de agitar durante varias horas y dejar estar a continuación durante toda la noche se añade ácido clorhídrico diluído, se agita y se separa la capa de benceno. La solución acuosa ácida, se hizo débilmente alcalina con solución de sosa, se filtró y se trató con ácido acético diluído hasta débil reacción ácida. El precipitado obtenido se re-  
20 cristalizó de metanol. Rendimiento 4,5 g.

Ejemplo 3(4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(6-metil-piridil-2)-metano

227478



Se añaden 10 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado, con agitación y enfriamiento, a la mezcla de 5 g de (4-metoxifenil)-(6-metil-piridil-2)-carbinol y 8 g de fenol y se opera, después de dejar estar algún tiempo, como se describió en el ejemplo 1. El producto bruto, después de recristalización de metanol, da cristales incoloros de punto de fusión 170-151°C. Rendimiento 4 g.

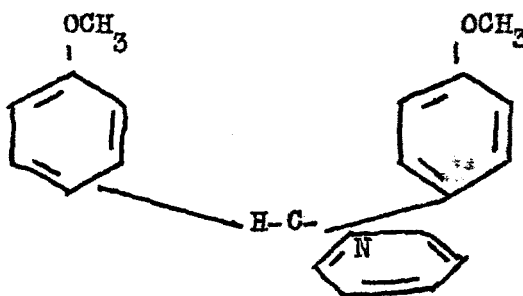
#### Ejemplo 4

##### (4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(6-metil-piridil-2)-metano

10 Por una solución de 10 g de (4-metoxifenil)-(6-metil-piridil-2)-carbinol y 20 g de fenol en 120 cm<sup>3</sup> de benzol se hace pasar, con enfriamiento, ácido clorhídrico gaseoso hasta saturación y se deja estar la mezcla reaccionante dos días a la temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se añade ácido clorhídrico diluido, se agita y se separa la capa de benceno que se desecha. De la solución clorhídrica, por adición de carbonato sódico, se obtiene un precipitado, que se recristaliza de etanol. El compuesto se obtiene con un rendimiento de 12 g.

#### 20 Ejemplo 5

##### (4,4'-dimetoxi-difenil)-(piridil-2)-metano



227478

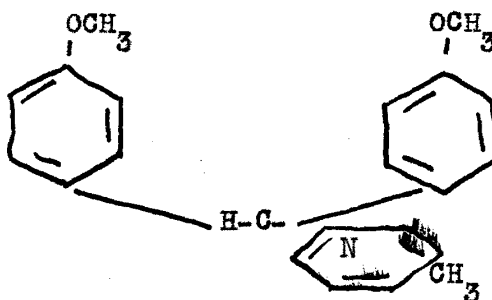
22



En la mezcla de 10 g de (4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-carbinol y 10 g de anisol se dejan caer lentamente, con agitación y enfriando bien, 15 c.c. de ácido sulfúrico concentrado. Después de dejar estar a temperatura ambiente durante dos días, se añadió agua y la solución se agitó con éter. Después de separar y desechar el éter, la solución acuosa ácida se hizo alcalina con un álcali y se agitó varias veces con éter. De los extractos etéreos reunidos se separó el disolvente y el residuo se destiló en vacío. Se obtuvieron 9 g. de un aceite de p.eb. 0,15<sup>m</sup> 200-203°C.

#### Ejemplo 6

(4,4'-dimetoxi-difenil)-(6-metil-piridil-2)-metano



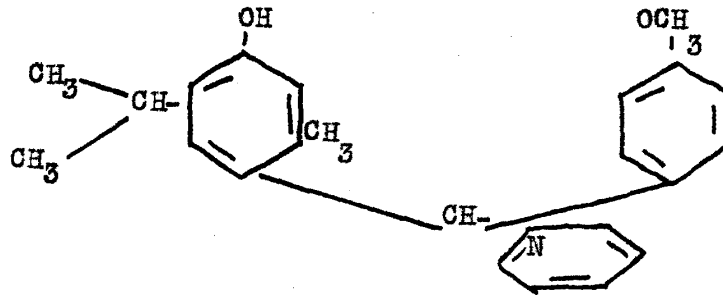
Se opera como se describió en el ejemplo anterior, utilizando 10 g. de (4-metoxi-fenil)-(6-metil-piridil-2)-carbinol y 10 g. de anisol. El compuesto se obtiene con un rendimiento de 8 g, en forma de aceite de p.eb. 0,05<sup>m</sup> 183-184°C.

#### Ejemplo 7

(4-oxi-3-isopropil-6-metil-fenil)-(4'-metoxi-fenil)-(piri-

227478

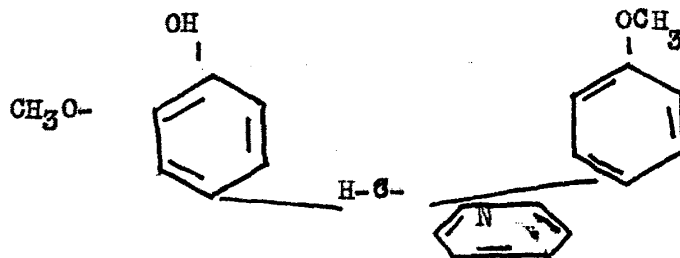
dil-2)-metano



7,5 g de timol y 5 g de (4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-carbinol se trataron con agitación con 10 c.c. de ácido sulfúrico concentrado. Después de dejar estar algún tiempo, el producto sólido se disuelve en lejía de potasa al 10 por ciento, se acidula débilmente con ácido clorhídrico diluido y se neutraliza con carbonato sódico. El precipitado formado se lava con agua y se recristaliza de metanol/agua. La sustancia forma cristales incoloros de p.f. +150-151°C. Rendimiento 5,5 g.

Ejemplo 8

(4-oxi-3-metoxi-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano



5 g. de (4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-carbinol y 6,5 g de guayaacol se condensaron como se describió en el ejemplo 1,

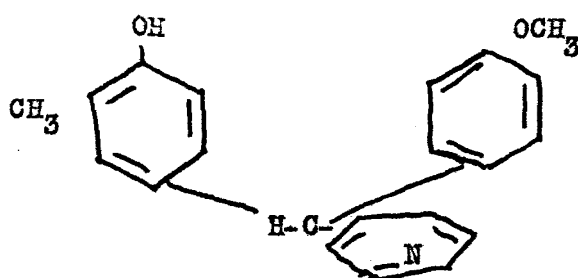
227478 22



operando en la misma forma. Se obtiene el compuesto de p.f.= 129°C de éter, con un rendimiento de 4,5 g.

Ejemplo 9

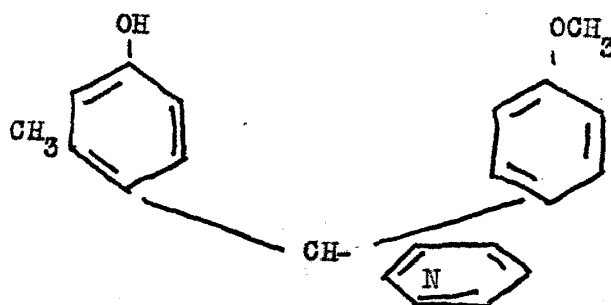
(4-oxi-3-metil-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano



5 Operando del modo descrito en el ejemplo 1, a partir de 5 g. de (4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-carbinol y 6 g. de o-cresol se forma el compuesto arriba indicado de p.f. 158°C (de metanol). Rendimiento 4 g.

Ejemplo 10

10 (4-oxi-2-metil-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)metano



Utilizando m-cresol y las mismas cantidades en peso del ejemplo precedente, se forma el com-

227478

puesto de punto de fusión 206-208°C. Rendimiento 4,8 g.

Ejemplo 11

(4-acetoxi-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano

5 g. de (4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano, 5 g. de acetato sódico y 20 c.c. de anhídrido acético se calientan en baño maría durante tres horas. Después de fría, se vierte la mezcla de reacción en agua y el aceite separado se extrae con éter. Después de haber agitado la solución etérea primero con lejía de sosa al 2% y luego con agua, se evapora el disolvente. El residuo se destila en vacío. Se obtiene así un aceite de p.e.b. 0,6= 214-217°C. Rendimiento 4,5 g.

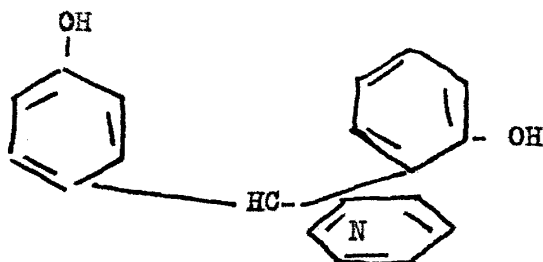
Ejemplo 12

(4,4'-dioxi-difenil)-(piridil-2)-metano

3 g de (4,4'-dimetoxi-difenil)-(piridil-2)-metano se calientan a reflujo una hora con 30 c.c. de ácido bromhídrico al 48%. Se diluye entonces con agua, se neutraliza con carbonato sódico, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza de metanol. La sustancia funde a 254°C. Rendimiento 2 g.

Ejemplo 13

(4-2'-dioxi-difenil)-(piridil-2)-metano



a) (2-metoxifenil)-(piridil-2)-carbinol

Al compuesto de Grignard obtenido de 5 g de virutas de magnesio y 37,5 g de o-bromoanisol en éter absoluto, se añaden gota a gota con agitación 14 g de piridin-2-aldehído disueltos en éter. Después de terminada la adición del aldehído, se calienta todavía media hora a reflujo. Después de frío, se añade ácido clorhídrico diluído hasta reacción ácida, se separa la solución etérea y se desecha. La fase acuosa se trata con amoníaco, con lo que se separa el carbinol, que solidifica pronto. Se filtra con succión, se lava con agua y se recrystaliza de éster acético. Se obtienen 7 g de compuesto de p.f. = 84°C.

b) (4-oxi-2'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano

A una mezcla de 5 g de fenol y 5 g de (2-metoxifenil)-(piridil-2)-carbinol se añaden, con agitación y enfriamiento 8 c.c. de ácido sulfúrico concentrado, se deja ~~enfriar~~ la mezcla un día y se opera como se describió en el ejemplo 1.

Se obtienen 4 g de compuesto que, recrystalizado de metanol, funde a 221°C.

c) (4,2'-dioxidifenil)-(piridil-2)-metano

2 g de (4-oxi-2'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano se calentaron con 25 c.c. de ácido bromhídrico al 48%, como se describió en el ejemplo 12 y se operó del mismo modo. El precipitado se recrystalizó de metanol. El compuesto forma cristales incoloros de p.f. = 204-205°C. Rendimiento 1,5 g.

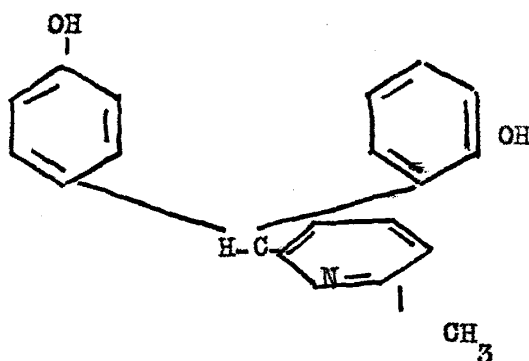
227478

d) (4,2'-diacetoxi-difenil)-(piridil-2)-metano

5 g de (4,2'-dioxi-difenil)-(piridil-2)-metano, 10 g de acetato sódico y 25 c.c. de anhídrido acético se calentaron tres horas en baño maría a ebullición. Después de frío, se añaden 200 c.c. de agua y se neutraliza con carbonato sódico, con lo cual se separa un precipitado incoloro, que se recristaliza desde metanol. Se obtienen 4,5 g de cristales incoloros de p.f. 105-107°.

Ejemplo 14

10 (4,2'-dioxidi fenil)-(6-metil-piridil-2)-metano



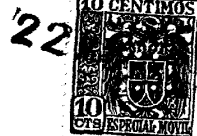
a) (2-metoxifenil)-(6-metil-piridil-2)-carbinol

Se opera como se describió en el ejemplo 13a, utilizando 16 g de 6-metil-piridin-2-aldehído. El carbinol forma cristales incoloros de p.f. 143°. Rendimiento 23 g.

b) (4-oxi-2'-metoxi-difenil)-(6-metil-piridil-2)-metano

Partiendo de las mismas cantidades de fenol y (2-metoxifenil)-(6-metil-piridil-2)-carbinol y ope-

227478



rando del modo descrito en el ejemplo 13b se obtienen 4 g del compuesto de punto de fusión 22-223° (de metanol).

c) (4,2'-dioxidifenil)-(6-metil-piridil-2)-metano

2 g del compuesto precedente se calentaron una hora con 25 c.c. de ácido bromhídrico al 48% y se operó como en el ejemplo 12. Se obtienen 1,5 g de cristales incoloros (de metanol) de p.f.-223°. Punto de fusión mixto con (4-oxi-2'-metoxi-difenil)-(6-metil-piridil-2)-metano, 205°.

La acción laxante de los siguientes compuestos fué ensayada en ratas. Con ello se obtuvieron los resultados indicados en la tabla:

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis activa en mg/kg</u>
15	(4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(piridil-2)-metano	15
	(4-oxi-4'-metoxi-difenil)-(6-metil-piridil-2)-metano	30
	(4,2'-dioxidifenil)-(piridil-2)-metano	75
20	(4,2'-diacetoxi-difenil)-(piridil-2)-metano	18

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, el 22 de Marzo de 1955, bajo el número T 10.722. IVc/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

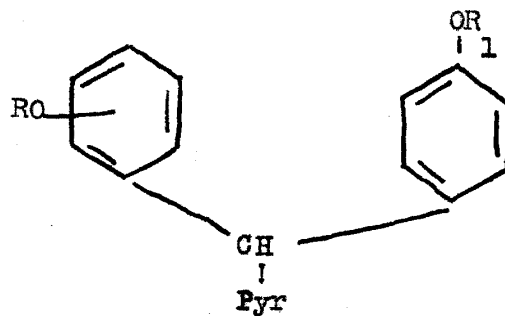
---

 NOTA
 

---

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de primer Certificado de Adición en España, son los siguientes:

- 5 1a. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal núm. 208.304, o sea en un procedimiento para la preparación de dioxi-difenil-piridil-meta- nos, de fórmula general



- (en donde R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, restos alquilo o acilo y Pyr el anillo de piridina, siendo R y R<sub>1</sub> iguales o desiguales y pudiendo contener además tanto el anillo de piridina como el anillo fenólico grupos alquilo, arilo o aralquilo, como sustituyentes) caracterizadas porque oxife-  
 10 nil-piridil-carbinoles o derivados O-alquilados u O-acilados de estos carbinoles, (cuyos grupos hidroxilos, alcoxi o aciloxi fenólicos pueden estar en posición 2, 3 ó 4 y que  
 15 pueden estar sustituidos en el anillo piridínico y fenólico con restos alquilos, arilo o aralquilo), se condensan,

227478



en presencia de un agente deshidratante, con fenoles que no estén sustituidos en la posición p- con relación al grupo hidroxilo, pero que pueden estar sustituidos en las restantes posiciones con restos alquilo, arilo o aralquilo, y si se diera el caso los grupos hidroxilo libres en los productos de partida o productos finales de acilan o alquilan, en la forma conocida, durante o después de la condensación.

2º. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 208.304.

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

La presente Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

22 MAR 1956  
P.A.

Alberto de Echeburua  
F. de Echeburua