



PATENTE DE INVENCION

268262

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de esteres de un ácido di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico".

*Solicitante:* FRANK W. HORNER LIMITED, entidad canadiense,  
residente en Post Office Box 959,  
Montreal 3, Quebec, Canadá.

Este invento se refiere a nuevos esteres de ácidos di-terciario-butil-naftaleno-sulfónicos, y a composiciones anti-tusigénas que los contengan.

El di-terciario-butilnaftaleno-sulfonato  
5. sódico es un agente anti-tusígeno bien conocido y,

268262



-2-

como tal, se ha utilizado alto grado en las preparaciones anti-tusígenas. Desgraciadamente, este compuesto tiene un sabor muy amargo por lo cual se precisa unirlo a una substancia que le proporcione un sabor mejor, si ha de conseguirse una preparación que no ofenda al paladar; la eliminación completa del gusto de ese producto, es extremadamente difícil, si no imposible.

5.

Un objeto de este invento es proporcionar nuevos derivados de ácidos di-terciario-butilnaftaleno-sulfónicos, dotados de actividad anti-tusígena, en el conejo de indias, susceptible de compararse con la de la sal sódica.

10.

Otro objeto de este invento es proporcionar nuevos derivados de ácidos di-terciario-butilnaftaleno-sulfónicos, dotados de actividad anti-tusígena en los cobayas comparada con la de la sal sódica y que no adolezcan de un gusto o sabor prácticamente peor que el de la sal sódica.

15.

Se ha comprobado que los esteres de ácidos di-terciario-butilnaftaleno-sulfónicos tienen una actividad anti-tusígena comparable con la del di-terciario-butilnaftaleno-sulfonato sódico y son de un gusto mucho menos molesto que el de dicha sal. Muchos de estos esteres son verdaderamente insípidos e inodoros.

20.

Tienen una actividad detergente muy pequeña o nula, en contraste con la sal sódica que posee tal actividad.

25.

Este invento proporciona, como compuestos nuevos, esteres de ácidos 2,6- y 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónicos. El grupo de esterificación puede ser un radical alquilo, cicloalquilo, arilo o aril-

30.



238262

5. alquilo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo-secundario, amilo, hexilo, octilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, dietil-aminoetilo, y los residuos obtenidos por eliminación de un átomo de hidrógeno alcohólico, del glicol etilénico, glicerol y ácido glicólico.

10. El di-terciario-butil-naftaleno-sulfonato sódico comercialmente asequible, se obtiene por sulfonación de una mezcla de 2,6- y 2,7-butilnaftalenos-di-terciarios. La mezcla de sulfonatos así obtenidos, se utiliza directamente en la preparación de mezclas anti-tusígenas, sin separación de los sulfonatos isómeros que contiene. Jamás se ha discriminado si la actividad anti-tusígena depende de uno solo o de ambos isómeros.

15. Además, no se ha averiguado con certeza en que posición se realiza la sulfonación del núcleo naftalénico. Las investigaciones del solicitante han revelado que, de hecho la sulfonación se lleva a cabo en la posición 4.

20. Este invento proporciona además un procedimiento para la preparación de un ester de un ácido di-terciario-butil-naftaleno-4-sulfónico que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula  $RSO_2X$ , -en la que R es el radical 2,6- o 2,7-di-terciario-butil-naftalénico, y X es hidroxilo, halógeno o -OM, y M es un metal alcalino o alcalino térreo- con un compuesto de la fórmula  $R_1Z$  en la que Z se elige del grupo constituido por -OH,  $-CH_2N_2$ ,  $-CH-CH_2$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C \equiv H$ , y aniones de ácidos inorgánicos polibásicos,

25. y  $R_1$  es un radical hidrocarburado alifático o aromático,

30.



203262

-4-

siendo X un halógeno cuando Z es -OH, y siendo X, -OH, cuando Z es un anión de un ácido inorgánico polibásico.

- Los esteres a que este invento se refiere, pueden obtenerse haciendo reaccionar cloruro de 2,6- o 2,7-di-terciario-butil-naftaleno-4-sulfonilo con un
5. compuesto que contenga un grupo hidroxil reactivo, preferiblemente en presencia de una base orgánica, por ejemplo piridina, que sirve para absorber el ácido formado en la reacción.
10. Los cloruros de sulfonilo de 2,6 y 2,7-di-terciario-butilnaftaleno, pueden obtenerse por la reacción de cloruro de tionilo, sobre los ácidos sulfónicos libres. Estos últimos pueden prepararse en forma pura, por la sulfonación de 2,6- o 2,7-di-terciario-butil-naftaleno, con ácido clorosulfónico. Sin embargo, los isómeros puros de di-terciario-butil-naftaleno, no son fácilmente asequibles, y para fines comerciales el método más factible para obtener el cloruro de
15. 4-sulfonilo, emplea como material de partida, la mezcla de las sales sódicas de los ácidos 4-sulfónicos de los isómeros 2,6 y 2,7, que anteriormente se han utilizado en las preparaciones antitusígenas. La patente belga nº 520.742, describe un modo de preparación de dicha mezcla. El tratamiento de la mezcla de
20. las sales sódicas con cloruro de tionilo, proporciona una mezcla de los cloruros de 4-sulfonilo, de los isómeros 2,6 y 2,7 de los cuales pueden separarse los dos cloruros de sulfonilo, por cristalización fraccionada.
25. Los esteres alquílicos inferiores de este
- 30.

253262

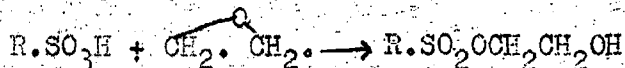


invento, pueden obtenerse por tratamiento del ácido 2,6- o 2,7-diterciario-butilnaftaleno sulfónico, con una diazo-parafina; así, la reacción del ácido con diazometano proporciona el ester metílico y, con diazoetano, el ester etílico.

5.

Otro método posible para preparar los esteres a que este invento se refiere, consiste en hacer reaccionar los ácidos sulfónicos libres, con un óxido de alqueno. Este método proporciona esteres hidroxilados. Por ejemplo, los esteres hidroxietílicos se obtendrían haciendo reaccionar los ácidos sulfónicos libres con óxido de etileno.

10.



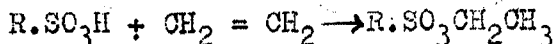
Las reacciones de este tipo general, son bien conocidas y se describen, por ejemplo, en la patente norteamericana nº 2.208.581, concedida a Hoeffelman.

15.

Otro método posible de obtención de los esteres objeto de este invento, consiste en hacer reaccionar los ácidos sulfónicos libres con una olefina.

20.

Por ejemplo, los esteres etílicos se obtendrían haciendo reaccionar los ácidos sulfónicos libres, con etileno.



Las reacciones de este tipo general son bien conocidas también y se describen por ejemplo en las patentes norteamericanas nº 1.510.425 a Traube, y 2.665.293 a Johnston y la Patente Británica nº 146.957 a Munt.

25.

Otro método posible para la producción de los esteres de este invento, consiste en hacer reac-

30.

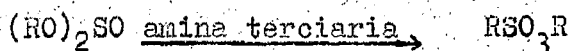


cionar los ácidos sulfónicos libres con un compuesto acetilénico. Por ejemplo, los esteres vinílicos se obtendrían haciendo reaccionar los ácidos sulfónicos libres, con acetileno.



Las reacciones de este tipo general son bien conocidas también y se describen, por ejemplo por Hopff y Lussi, Halv. Chim. Acta, 42, 2743 (1959).

Otro método posible de obtención de los esteres de este invento implica la reagrupación de un sulfito alquílico de acuerdo con el tipo de reacción:

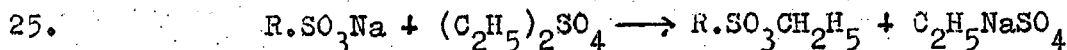


También las reacciones de este tipo general son bien conocidas y se describen por ejemplo por

15. Bissinger, Kung y Hamilton, I. Am. Chem. Soc. 70, 3940 (1948).

Todavía otro método posible de obtención de los esteres de este invento, es por la reacción de una sal de un metal alcalino, o de un metal alcalino

20. térreo de ácido 2,6- o 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-sulfónico, con un ester de un ácido inorgánico polibásico. Por ejemplo, los esteres etílicos pueden obtenerse por reacción de las sales sódicas, con sulfato dietílico.



Los esteres de este invento, se ha comprobado que poseen una notable actividad anti-tusígena en el cobaya, Por ejemplo, los esteres etílicos de ácidos 2,6- y 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónicos,

30. tienen una actividad anti-tusígena en el cobaya, apro-



aproximadamente igual a la de la mezcla de las sales sódicas de estos ácidos.

Los ejemplos siguientes aclaran el modo de preparar algunos intermediarios así como una serie de

5. esterres a los que se refiere este invento. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1 - Acido 2,6-diterciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

10. Se añadieron lentamente, con agitación y enfriamiento, 56 g. (0,48 mol) de ácido clorosulfónico, a una solución de 116 g. (0,48 mol) debutil-naftaleno-2,6-diterciario (H. Kesperek y H. Fisher, Patente Alemana nº 947.966) en 240 ml. de dicloroetano. Terminada

15. la adición, la mezcla de reacción se dejó reposar durante 2 horas a 0-5º y el disolvente se eliminó a la temperatura ambiente, a baja presión. El residuo, un aceite denso, empezó a cristalizar al añadirle 0,5 mol de agua; después de recristalización en dicloroetano,

20. proporcionó 155 g. (95%) del hidrato de ácido 2,6-diterciario-butilnaftaleno-4-sulfónico, en forma de placas blancas que fundían a 158º.

Calculado para  $C_{18}H_{24}O_3S.H_2O$ : C:63,87%, H: 7,74%, M.W.338,45  
Encontrado: C:63,45%, H: 7,76%, N.E.339,3

EJEMPLO 2 - Acido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

25. Se disolvieron 3,3 g. de butilnaftaleno 2,7-di-terciario (C.C. Price y otros, J. Org. Chem. 7, 517 (1942)) en 7 ml. de dicloroetano y se trataron como se describe en el Ejemplo 1, con 1,8 g. de ácido clorosulfónico. Se obtuvieron 2,6 g. (55%) de hidrato

30.



268262

de ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico que fundían a 140-142° (cloroformo-éter de petróleo).  
 Calculado para  $C_{18}H_{24}O_3S \cdot H_2O$ ; C: 63,87%, H: 7,74%, M.#.338'45  
 Encontrado: C: 62,54%, H: 7,82%, N.E.339'4

5. EJEMPLO 3 - Cloruro de 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo.

El residuo anhidro obtenido de la reacción de 56 g. de ácido clorosulfónico y 116 g. de 2,6-di-terciario-butilnaftaleno en 240 ml. de dicloroetano, se mezcló en un aparato de destilación, con 90,7 ml. de cloruro de tionilo y 3 ml. de dimetil-formamida. La mezcla se agitó y calentó en el baño de vapor hasta hacerse homogénea (½ hora). Durante este tiempo se destiló la mayoría del exceso de cloruro de tionilo; el resto se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con agua fría (350 ml.) y se extrajo con éter (3x100 ml.). Los extractos etéreos combinados se secaron y concentraron; el residuo sólido se recristalizó en alcohol y dió 133,5 g. (86%) de cloruro de sulfonilo, punto de fusión 117-118°.

Calculado para  $C_{18}H_{23}O_2SCl$ ; C: 63,79%; H: 6,84%  
 Encontrado C: 64,03%; H: 6,97%

EJEMPLO 4 - Cloruro de 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo.

1,3 g. de ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico, tratados como se describe en el Ejemplo 3, con 5 ml. de cloruro de tionilo y 2 gotas de dimetilformamida, proporcionaron 1,17 g (90%) de cloruro de 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo que fundía a 167-169° (ligroina).



Calculado para  $C_{18}H_{23}O_2S$ ; C: 63,79%; H: 6,84%

Encontrado: C: 63,97%; H: 7,01%

EJEMPLO 5 - Cloruros de 2,6- y 2,7-di-terciario-butil-naftaleno-4-sulfonilo.

5. Se calentaron durante una hora en baño de vapor, 34,6 g. (0.1 mol) de una mezcla de butilnaftaleno-sulfonato di-terciarios de sodio, preparados de acuerdo con la patente belga nº 520.742; 25 ml. de cloruro de tionilo y 0,8 ml. de dimetilformamida. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida, y el residuo se trituró con 100 ml. de agua fría; se filtró y se secó sobre ácido sulfúrico. La mezcla seca de cloruros de sulfonilo (36,2 g.) se recrystalizó en 100 ml. de ligroína, con ayuda de 3 g. de carbón vegetal decolorante; así se obtuvieron 12,3 g. (36%) de cloruro puro de 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo que no acusó depresión del punto de fusión por una mezcla preparada partiendo de 2,7-butilnaftaleno-di-terciario. Por concentración de los líquidos madre y recrystalizaciones repetidas del residuo en alcohol isopropílico, se obtuvieron 8,2 g. (24,3%) de cloruro de 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo, que no acusó depresión del punto de fusión con una muestra preparada partiendo de 2,6-butilnaftaleno-di-terciario.

25. EJEMPLO 6 - Ester etílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

30. Se añadieron muy lentamente 0,06 moles de cloruro de 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-sulfonilo, a una solución de 0,12 mol de alcohol etílico en 80 ml. de piridina seca. La temperatura se conservó entre  $-10^{\circ}$



y -5°, durante la adición. Después de terminarse ésta la mezcla se agitó durante 2 horas, conservándose la temperatura entre 0° y 5°. A continuación se añadieron 80 ml. de agua helada, y el ester precipitado se filtró, secó y recristalizó. Se obtuvieron 17 g. (80%) de cristales incoloros, punto de fusión 138-139°.

5.

Calculado para  $C_{20}H_{28}O_3S$ : C: 68,93%; H: 8,09%

Encontrado: C: 69,32%; H: 8,20%

Espectro ultravioleta

10.

$\lambda$  max: 293  $m\mu$ ,  $\epsilon$  4957

$\lambda$  max: 321  $m\mu$ ,  $\epsilon$  1445

inflexión: 306  $m\mu$

EJEMPLO 7 - Ester n-propílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

15.

Este ester se obtuvo por el procedimiento del Ejemplo 6, sustituyéndose el alcohol etílico por alcohol n-propílico. Se obtuvieron 15 g. de producto bruto, que se recristalizó en 35 ml. de EtOH y 15 ml. de H<sub>2</sub>O para dar 12,6 g. de cristales incoloros en un punto de fusión de 109-10°.

20.

Calculado para  $C_{21}H_{30}O_3S$ : C: 69,57%; H: 8,34%

Encontrado: C: 69,57%; H: 8,36%

Espectro ultravioleta

25.

$\lambda$  max: 294,321  $m\mu$

$\epsilon$  = 4768,1456

inflexión: 306  $m\mu$

EJEMPLO 8 - Ester n-butílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

30.

Este ester se obtuvo por el procedimiento del ejemplo 6, sustituyéndose el alcohol etílico por



alcohol n-butílico. Se obtuvieron 15,2 g. de ester bruto que se recristalizó en 35 ml. de EtOH y 5 ml. de agua, para dar 8 g. de cristales incoloros, punto de fusión 74-5º.

- 5. Calculado para  $C_{22}H_{32}O_3S$ : C: 70,17%; H: 8,56%
- Encontrado: C: 70,54%; H: 8,47%

Espectro ultravioleta

$\lambda$  max: 294  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 4537

$\lambda$  max: 321  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 1408

- 10. inflexión: 302  $m\mu$

EJEMPLO 9 - Ester n-hexílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

Este ester se obtuvo por el procedimiento del Ejemplo 6, sustituyendo el alcohol etílico por alcohol n-hexílico. Se obtuvieron 21,2 g. de ester bruto que se recristalizó en 75 ml. de EtOH, para dar 15,7 g. de cristales incoloros, punto de fusión 77-8º.

- 15. Calculado para  $C_{24}H_{36}O_3S$ : C: 71,24%; H: 8,96%
- Encontrado: C: 71,28%; H: 8,99%

- 20. Espectro ultravioleta

$\lambda$  max: 294  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 2580

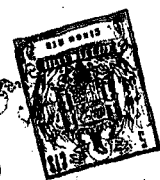
$\lambda$  max: 321  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 1011

inflexión: 306  $m\mu$

EJEMPLO 10 - Ester fenílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

Este ester se obtuvo por el procedimiento del Ejemplo 6, sustituyendo el alcohol etílico por el fenol. El esterfenílico cristalizó durante el reposo de una noche (10 g.) y se recristalizó en 50 ml. de etanol para dar 8,5 g. de cristales incoloros, punto

- 30.



de fusión 78-79°.

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S: C: 72,69%; H: 7,12%

Encontrado: C: 72,86%; H: 7,12%

Espectro ultravioleta

5.

λ max: 296 mμ, ε = 4679

λ max: 322 mμ, ε = 1907

inflexión: 306 mμ

EJEMPLO 11 - Ester ciclohexílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

10.

Este ester se preparó por el procedimiento del Ejemplo 6, sustituyendo el alcohol etílico por alcohol ciclohexílico. Se obtuvieron 10 g. de ester puro, recristalizado en etanol, punto de fusión 124°.

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>S: C: 71,59%; H: 8,51%

15.

Encontrado: C: 71,77%; H: 8,48%

Espectro ultravioleta

λ max: 293 mμ, ε = 3877

λ max: 322 mμ, ε = 1245

inflexión: 306 mμ

20.

EJEMPLO 12 - Monoester glicólico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

Se dejaron reaccionar 25 g. (0,074 mol) de cloruro de 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo, con 9 g. (0,145 mol) de glicol etilénico en 80 ml. de piridina. Después de la adición de agua, el aceite separado se extrajo con 3 x 50 ml. de éter; las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico al 5%, se secaron y se concentraron. El aceite residual se incitó a cristalizar en tetracloruro de carbono/éter de petróleo y se recristalizó en acetato de etilo/éter

30.



15 JUN 1951

233262

de petróleo. Se obtuvieron 19,5 g. (72%) de cristales incoloros, punto de fusión 85-87°.

Calculado para  $C_{20}H_{28}O_4S$ : C: 65,90%; H: 7,74%

Encontrado: C: 66,93%; H: 8,31%

5. Espectro ultravioleta

$\lambda$  max: 294  $m\mu$ ,  $\epsilon = 3506$

$\lambda$  max: 322  $m\mu$ ,  $\epsilon = 1316$

inflexión: 306  $m\mu$

EJEMPLO 13 - Monoester glicerílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

10.

Se dejaron reaccionar 10 g (0,03 mol) de cloruro de 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo, con 8,2 g. (0,09 mol) de glicerol anhidro en 50 ml. de piridina, del mismo modo que en el caso del glicol etilénico del Ejemplo 12. El aceite residual se indujo a cristalizar en acetato de etilo/éter de petróleo y se recristalizó en el mismo disolvente mezclado del Ejemplo 12. Se obtuvieron 8 g. (70%) de cristales incoloros, punto de fusión, 135-136°.

15.

20. Calculado para  $C_{21}H_{30}O_5S$ : C: 63,93%; H: 7,67%

C: 64,47%; H: 7,72%

Espectro ultravioleta

$\lambda$  max: 294  $m\mu$ ,  $\epsilon = 4240$

$\lambda$  max: 322  $m\mu$ ,  $\epsilon = 1476$

25.

inflexión: 306  $m\mu$

EJEMPLO 14 - Ester etílico del ácido 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

(a) A una solución enfriada de 30 g. de monohidrato de ácido 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico en 400 ml. de éter, se añadió lentamente una

30.

253262



-14-

- solución de diazoetano en éter; el color naranja de la solución de diazoetano se eliminó inmediatamente y se desprendió nitrógeno. Se añadió solución de diazoetano suficiente para que en el frasco permaneciera el color amarillo. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche, se separó el disolvente y el residuo oleaginoso se destiló a presión reducida. El ester etílico se obtuvo en forma de un aceite denso e incoloro que hervía a 180-185° a la presión de 1 mm.
- 5.
10. Calculado para  $C_{20}H_{28}O_3S$ : C: 68,93%; H: 8,09%  
Encontrado: C: 68,92%; H: 8,26%

Espectro ultravioleta

15.  $\lambda$  max: 286  $m\mu$ ,  $\epsilon = 4021$   
 $\lambda$  max: 311  $m\mu$ ,  $\epsilon = 1897$   
 $\lambda$  max: 326  $m\mu$ ,  $\epsilon = 2071$

- (b) Se enfrió a -10° una solución de 0,5 g. de alcohol etílico absoluto en 5 ml. de piridina seca; a esta solución se le añadieron lentamente 2 g. de cloruro pulverizado de 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfonilo, en condiciones tales que la temperatura no excediera de -5°, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas de 0 a 5°; se añadieron lentamente 20 ml. de agua fría, y la mezcla se extrajo con éter (3x20 ml.) Los extractos etéreos combinados se lavaron con ácido clorhídrico diluido y agua, se secaron y se concentraron para dar 0,9 g (43%) del ester etílico oleaginoso.
- 20.
- 25.

EjemPlo 15 - Ester metílico del ácido 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

30. Este ester se preparó con un rendimiento del 92%, haciendo reaccionar ácido 2,6-di-terciario-



butilnaftaleno-4-sulfónico, con diazometano de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 (a). Se obtuvieron prismas incoloros con un punto de fusión de 123 á 124° (metanol).

- 5. Calculado para  $C_{19}H_{26}O_3S$ : C: 68,22%; H: 7,84%; S: 9,58%
- Encontrado: C: 68,58%; H: 7,95%; S: 9,94%

Espectro ultravioleta

- $\lambda$  max: 286  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 4028
- $\lambda$  max: 311  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 1898
- $\lambda$  max: 324  $m\mu$ ,  $\epsilon$  = 2131

10.

EJEMPLO 16 - Ester etílico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico.

Se mezclaron entre sí, con agitación y se calentaron de 110 a 120° durante 3 horas, 5 g. del monohidrato sódico del ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico, y 5 ml. desulfato dietílico. La mezcla de reacción se vertió en un exceso de solución amoniacal acuosa enfriada con hielo, y se filtró. La recristalización de la torta del filtro, proporcionó 2,2 g. (correspondientes a un rendimiento del 45%) de ester bruto, con un punto de fusión de 125-126°. Otra recristalización en etanol, dió un producto con un punto de fusión de 137-138° que no acusó depresión del punto de fusión con una muestra del ester obtenido de acuerdo con el Ejemplo 6.

15.

20.

25.

Con respecto a los datos espectroscópicos antes indicados en relación con los compuestos de este invento, puede observarse que los espectros ultravioletas de absorción de todos los esteres de ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico en la zona de

30.

268262



- 25-350  $m\mu$  representan mínimos a 251-252 y 318  $m\mu$ , máximos a 294 y 322  $m\mu$  y punto de inflexión a 306  $m\mu$ . Los coeficientes de extinción molares, estan todos dentro de la misma zona de valores. Los espectros de absorción ultravioletas del butilnaftaleno-4-sulfonato de metilo 2,6-di-terciario y del etilo análogo, en la región de 250-340  $m\mu$  acusan mínimos a 251-252, 305 y 320  $m\mu$  y máximos a 286, 311 y 326  $m\mu$ . Los coeficientes de extinción molares, son casi idénticos.
- 5.
10. Por vía de aclaración, en la Tabla I siguiente se comparan los espectros infra-rojos de butilnaftaleno-4-sulfonato de etilo-2,7-di-terciario, butilnaftaleno-4-sulfonato de etilo-2,6-di-terciario y butilnaftaleno-4-sulfonato de metilo-2,6-di-terciario. Los
15. espectros infra-rojos de estos tres compuestos en la región de 3,5 a 10 microneses similar dado que los tres contienen los mismos grupos funcionales. La región de impresión digital (10 - 15 micrones) es análoga para los esterés de ácido 2,6-di-terciario-butilnaftaleno-
20. 4-sulfónico, pero es distinta para el isómero 2,7.

T A B L A I

Grupo Funcional	Compuesto y longitud de onda		
	Etilo 2,6-	Metilo 2,6-	Etilo 2,7-
C-H	3,42	3,40	3,42
naftaleno	6,3, 6,9	6,28, 6,85	6,22, 6,85
t-butilo	6,77, 7,97	6,77, 7,92	6,72, 7,98
sulfonato	7,40, 8,45, 8,65	7,40, 8,42, 8,65	7,46, 8,51, 8,67



5. La actividad antitusígena de una mezcla de sales de sodio de ácidos 2,6- y 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico, del ester etílico de ácido 2,7-di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico y de la codeína, se han comparado en el cobaya.

10. Todos los compuestos se administraron por vía oral a una dosis equivalente a 100 mg/kg, una hora antes del ensayo. La tos se instigó colocando los animales en un aerosol de ácido cítrico al 25%. El aerosol se obtuvo por circulación de oxígeno a razón de 10 litros por minuto a través de un nebulizador de vidrio (De Vilbiss nº 40).

15. Los cobayas fueron elegidos primero para convencerse de que reaccionarían tosiendo con ácido cítrico. Doce de estos animales se colocaron en tres aparato experimentales. En algún momento durante el experimento, cada animal recibió una vez el tratamiento y sirvió como su propio control. Los animales se expusieron al aerosol durante un período de 10 minutos, y el número de accesos de tos se registró durante este tiempo. Los animales se observaron también durante otros 15 minutos después de la exposición, registrándose asimismo el número de ataques de tos durante este período.

20. Estos datos se examinaron estadísticamente por análisis de variación, y las diferencias por las cuales los medios de tratamiento han de diferir, para ser significativas, al nivel del 95% y 99%, se calcularon a continuación.

25. Estos resultados se resumen en la Tabla II siguiente. Con las dosis elegidas, todos los compuestos

30.



disminuyeron apreciablemente el número de ataques de tos, tanto durante el período de exposición como el período posterior. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la mezcla de sales de sodio, el ester etílico y la codeína durante el período de exposición. Durante el período inmediato a la exposición, la mezcla de sales de sodio resultó más eficaz (95% de nivel), en la supresión de la tos, que el ester etílico o la codeína.

10. La toxicidad aguda oral e intraperitoneal de la mezcla de sales de sodio y el ester etílico, se investigó en el ratón CTW.

La mezcla de sales de sodio se comprobó que tenía una  $ID_{50}$  (dosis letal), por vía intraperitoneal, equivalente a 120 mg/kg (83 - 173). La muerte ocurrió 48 horas después de la administración.

El ester etílico no ocasionó muertes por debajo de 1.000 mg/kg., después de la inyección intraperitoneal. Las dosis de hasta 2.000 mg/kg dieron por resultado un 10% de mortalidad. La autopsia de algunos

20. de estos animales, después de 4 y 7 días, acusó un exudado sanginolento en la cavidad peritoneal, y la presencia de un material blanco (presumiblemente el ester etílico). Este material blanco se había envuelto en tejido fibroso. Por vía oral, no se observaron muertes con la mezcla de sales de sodio ni con el ester etílico, hasta dosis equivalentes a 15 g/kg., durante un período de 7 días después de la administración.

La naturaleza insoluble y la baja toxicidad relativa de estos compuestos, impidieron la ulte-

30.



rior evaluación de la toxicidad del ester etílico y de la mezcla de sales de sodio.

5. Sobre la base de estos experimentos parece que, en el conejo de indias, la mezcla de sales de sodio y el ester etílico son igualmente eficaces como agentes antitusígenos, una hora después de una dosis oral de 100 mg/kg. No se observó diferencia apreciable entre la acción antitusígena de estos compuestos y la del fosfato de codeína, en las condiciones de este experimento.

10. Parece que el ester etílico no es bien absorbido después de la administración intraperitoneal, en comparación con la mezcla de sales de sodio. El orden extremadamente bajo de toxicidad aguda después de la administración oral de ambos compuestos, impidió la comparación de su absorción relativa por esta vía.

15. O sea, es sin embargo evidente que la mezcla de sales de sodio se absorbe oralmente, en el conejo de indias dado que se obtuvo un buen efecto antitusígeno.

20.



505262

T A B L A   I I

Actividad anti-tusígena en el conejo de indias

Tratamiento	Dosis oral	Nº de accesos de tos producidos por aerosol de ácido cítrico	
		Durante 10 min. exposición	15 min. posteriores exposic.
Control	-	44,8	7,3
Mezcla de sales de sodio	100 mg/kg	20,3	1,5
Ester etílico	100 mg/kg	15,2	2,8
Fosfato de codeína	100 mg/kg	16,5	3,0
95% diferencia necesaria =	17,2	95% diferencia necesaria =	4,4
99%       "       "       =	29,7	99%       "       "       =	6,9

Los esteres a que este invento se refiere pueden incorporarse como ingredientes activos en composiciones antitusígenas con vehículos farmacéuticos convencionales sólidos, o líquidos, atóxicos, con inclusión de agentes para mejorar el sabor, si se desea. Por vía de ejemplo, una tableta antitusígena, para uso humano, puede prepararse de acuerdo con la composición siguiente; las cantidades indicadas sirven para la preparación de 7.000 tabletas.

- |     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 10. | 1) Ester etílico                            | g.  | 107 |
|     | 2) Esencia de limón (sin terpeno)           | cc. | 9   |
|     | 3) Esencia artificial de cereza             | cc. | 200 |
|     | 4) Esencia de menta piperita (sin terpenos) | cc. | 7   |
|     | 5) Mentol                                   | g.  | 3   |
|     | 6) Acido cítrico                            | g.  | 80  |
|     | 7) Rojo nº 2, F. D. y C. solución 2%        | cc. | 100 |
|     | 8) Sacrosa                                  | lb. | 34  |
|     | 9) Glucosa líquida                          | lb. | 24  |
| 15. | 10) Agua                                    | lb. | 10  |



En la preparación de fórmulas antitusígenas dosificadas para uso humano, la cantidad de ester por unidad de dosificación puede variarse dentro de un amplio campo. Para fines prácticos, es conveniente que existan por lo menos 10 mg. de ester por unidad de dosificación, y el uso de hasta 100 mg. o más aún, resulta posible en vista de la baja toxicidad de los esteres. La economía, generalmente, impone el empleo de menos de 100 mg. por unidad de dosificación.

5.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10.

También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica con fecha 16 de junio de 1.960, nº 36.576 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

15.

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DE UN ACIDO DI-TERCIARIO-BUTILNAFTALENO-4-SULFONICO"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1ª - Procedimiento de obtención de esteres de un ácido di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico, caracterizado por comprender el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula  $RSO_2X$ , en la que R es el radical 2,6- o 2,7-di-terciario-butil-naftalénico y X es

25.

30.



hidroxilo, halógeno, o  $-OM$  siendo  $M$  un metal alcalino o alcalino térreo con un compuesto de la fórmula  $R_1Z$ , en la que  $Z$  se elige del grupo constituido por  $-OH$ ,  $-CH_2N_2$ ,  $-CH-CH_2$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C \equiv H$ , y aniones de ácidos inorgánicos polibásicos, y  $R_1$ , es un radical hidrocarburado alifático o aromático, siendo  $X$  halógeno cuando  $Z$  es  $-OH$ , y siendo  $X$  el grupo  $-OM$  cuando  $Z$  es un anión de un ácido inorgánico polibásico.

2<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado porque el ácido es un ácido di-terciario-butyl-4-sulfónico y por consistir en hacer reaccionar un cloruro de sulfonilo elegido del grupo que comprende el cloruro de 2,6-di-terciario-butyl-naftaleno-4-sulfonilo y el cloruro de 2,7-di-terciario-butyl-naftaleno-4-sulfonilo, con un compuesto que contenga un grupo hidroxilo.

3<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizado porque el compuesto que contiene un grupo hidróxilo es un alcohol alifático.

4<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizado porque el compuesto citado que contiene un grupo hidroxilo es el alcohol etílico.

5<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado porque el ácido es un ácido di-terciario-butyl-4-sulfónico y por comprender el hacer reaccionar con una diazo-parafina un ácido elegido del grupo que contiene ácido 2,6-di-terciario-butyl-naftaleno-4-sulfónico y ácido 2,7-di-terciario-butyl-naftaleno-4-sulfónico.

6<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 5<sup>a</sup>, caracterizado porque la parafina diazoica es el diazoetano.



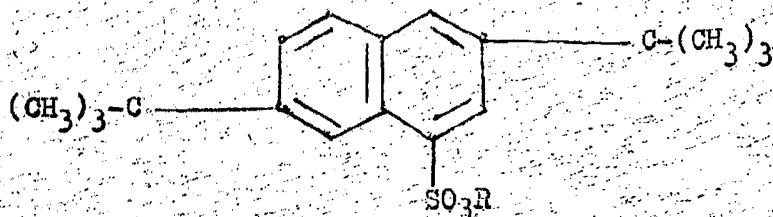
- 7<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 5<sup>a</sup>, caracterizado porque la parafina diazoica es el diazometano.
5. 8<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado porque el ácido es un ácido di-terciario-butil-naftaleno-4-sulfónico y por comprender el hacer reaccionar con un éster de un ácido inorgánico polibásico, una sal de metal alcalino o alcalino térreo, de ácido 2,6- o 2,7-di-terciario-butil-4-sulfónico.
10. 9<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 8<sup>a</sup>, caracterizado por hacer reaccionar con un sulfato dialkílico una sal de metal alcalino de ácido 2,6- o 2,7-di-terciario-butil-naftaleno-sulfónico.
15. 10<sup>a</sup> - Procedimiento, según reivindicación 9<sup>a</sup>, caracterizado porque la sal de metal alcalino es una sal sódica, y el sulfato dialkílico es el sulfato dietílico.
20. 11<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado por permitir la preparación de una composición antitusígena que contenga un éster elegido del grupo constituido por ésteres de ácidos 2,6- y 2,7-di-terciario-butil-naftaleno-4-sulfónico, y un vehículo farmacéutico
25. 12<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado por permitir la preparación de una composición que contenga un éster elegido del grupo constituido por los ésteres etílicos, de los ácidos 2,6- y 2,7-di-terciario-butil-naftaleno-4-sulfónico, y un vehículo farmacéutico.
30. 13<sup>a</sup> - Procedimiento, caracterizado por permitir la preparación de una composición que contenga el éster etílico del ácido 2,7-di-terciario-butil-naftale-





prende los radicales alkilo, cicloalkilo, arilo y aralkilo, sin sustituir.

20ª - Procedimiento, caracterizado por permitir la obtención de compuestos de la fórmula general



5. en la que R se elige del grupo que contiene los radicales alkilo, cicloalkilo, arilo y aralkilo.

21ª - Procedimiento de obtención de ésteres de un ácido di-terciario-butilnaftaleno-4-sulfónico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

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

Madrid, 15 JUN 1961

FRANK W. HORNER LIMITED,

J. GOMEZ ACEBO Y MOLINA