



330689 29

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ISTITUTO DE ANGELI S.p.A.

330689

RESIDENCIA: Via. Serio, 15, Milán, ITALIA.-

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DE
SALES DE NUEVOS MONO-ESTERES AROMA-
TICOS DEL ACIDO SULFURICO"

Prioridad: Patente suiza n.º 12362/65 del 3-9-65.

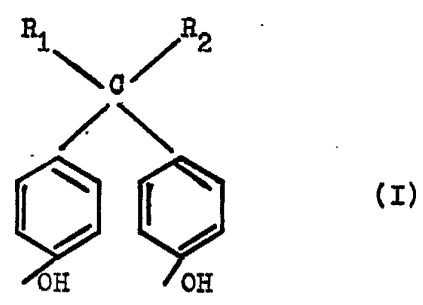
MS.-



1 Es conocido que la preparacion de mono-ésteres ali-
 fáticos del ácido sulfúrico es muy fácil, pero que la prepa-
 ración de mono-ésteres aromáticos, en especial de fenoles -
 sustituidos presenta muchas dificultades. (Lassar-Cohn:Arbeits
 5 methoden edición IV, p.290).

El objeto de la presente invención es un procedimien-
 to para la preparación de sales de nuevos mono-ésteres aromá-
 ticos del ácido sulfúrico caracterizado por el hecho de que
 se trata de un difenol que corresponde a la siguiente fórmu-
 la general:

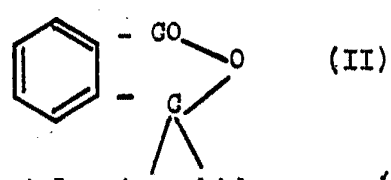
10



15

en que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquí-
 lico y R₂ representa un grupo alquílico o un grupo 2-piridi-
 lo, o bien R₁ y R₂ juntos al átomo de carbono al cual están
 ligados, representan un grupo ftalidico

20



25

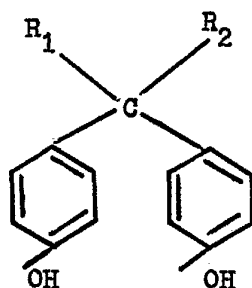
en condiciones esencialmente anhidras con ácido clorulfó-
 nico en presencia de un aceptor de ácidos a una temperatura
 comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente, que se tra-
 sega luego la mezcla en agua/hielo, que se elimina el acep-
 tor de ácidos para la extracción de la mezcla hecha básica,
 que de la solución acuosa se elimina el difenol de partida
 30 no entrado en reacción por extracción a un pH comprendido en

30



1 rosulfónico. Después de la alcalinización de la mezcla de -
reacción, la solución se extrae con un solvente adecuado, por
ejemplo, éter, con el fin de alejar la mayor parte de la pi-
ridina, luego después de haber ajustado el pH a 8 con ácido
5 clorhídrico al 10%, la solución se extrae nuevamente con clo-
roformo con el fin de alejar el eventual producto de partida
que no ha entrado en reacción. La solución acuosa es llevada
a seco (o sea, secada) a 40-45 °C a presión reducida y el com-
puesto de la fórmula (III) es separado de las sales inorgáni-
10 cas presentes en el residuo por extracción con etanol hirvien-
do. Dichos compuestos son preferiblemente aislados como sales
bisódicas bihidratadas, que se presentan como sólidos blancos
fácilmente solubles en agua (el pH de las soluciones acuosas
al 1% es de cerca de 7-8), más o menos solubles en etanol y
15 metanol e insolubles en éter y benzol.

Los nuevos mono-ésteres aromáticos del ácido sulfúri-
co de acuerdo a la presente invención poseen una acción laxan-
te de particular importancia. Dicha actividad ha sido estudia-
da a raíz de experimentos realizados sobre ratas y en algunos
20 casos también sobre ratones. Es importante notar que los ex-
perimentos en ratones tienen particular importancia debido a
la rebeldía de este animal de experimento para con las sustan-
cias de acción laxante. Ahora bien, se sabe que los compues-
tos de fórmula general:



(I)



29

1 (en que R_1 y R_2 son grupos iguales a los anteriormente defini-
dos) poseen acción laxante y que tales compuestos pueden dar
lugar a fenómenos de intolerancia, como, por ejemplo, dolores
abdominales y en sujetos particularmente sensibles, cólicos
5 abdominales. Se conoce también que la esterificación de los
oxidrilos fenólicos de dichos compuestos con ácidos orgánicos
generalmente acético, mediante la cual son mejoradas las ca-
racterísticas de tolerancia, reduce esencialmente la activi-
dad de tales compuestos, excepto raras veces en los cuales -
10 se encontró que el acetilderivado es en parte transformado -
por el organismo en el correspondiente fenol libre, restable-
ciendo las condiciones que favorecen los trastornos colatera-
les antes mencionados.

15 Ha sido comprobado que los compuestos de la fórmula
(III) poseen una mayor acción laxante y por lo general una me-
nor toxicidad de los correspondientes fenoles de la fórmula -
(I) y de los relativos derivados acetílicos y que la mayor ac-
ción laxante de dichos compuestos está estrictamente ligada
a la presencia del grupo esterificante sulfúrico.

20 Así el disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-(2-piridil)-
metano, uno de los compuestos preferidos según la presente -
invención, ha demostrado poseer una acción laxante de particu-
lar valor junto con una insignificante toxicidad. La DL_{50} aproxi-
mada en la rata es de 5000 mg/kg per os, la DL_{50} aproximada -
25 en en el conejo es, en cambio, de 400 mg/kg.

La acción laxante de este compuesto ha sido estudia-
da con el test descrito por L. SCHMIDT y E. SEEBERG, Arzneimittel
Forsch. 12.1152(1962) en la rata, con dosis de 10 mg/kg per os,
30 y se comprobaron estos resultados: 100% de animales diarréicos



1 en el ratón, con dosis de 2000 mg/kg per os, se comprobó el 50% de animales diarreicos.

5 El compuesto es eliminado totalmente en las heces, mientras que no se ha comprobado la presencia del mismo en la orina. Es de particular importancia notar que dicho compuesto no se separa en el organismo, sino que es eliminado sin alterarse, lo que demuestra que su acción es una característica peculiar del producto. Tanto su acción como su tolerancia han sido confirmadas por los resultados de preliminares experimentos clínicos.

10 Otros compuestos de interés por su actividad laxante son el disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-di-metilmetano y el disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-ftalida.

15 Los resultados del test de Schmidt y Seeger sobre la rata demuestran en efecto, que con una dosis de 400/mg/kg per os dichos compuestos provocan diarrea al 30% y al 50% respectivamente de los animales tratados.

20 De acuerdo con la utilización de los productos de la presente invención los compuestos de la fórmula (III) pueden formularse con excipientes adecuados en composiciones farmacéuticas para la administración oral o rectal. Las composiciones particularmente preferidas para la administración oral son aquellas de forma líquida, por ejemplo, en gotas o jarabes. El vehículo empleado es el agua con adición, si se desea, de agentes dulcificantes, aromáticos y conservativos.

25 En las composiciones líquidas para uso oral los compuestos se emplean a las siguientes concentraciones:

| | <u>gotas</u> | <u>jarabes</u> |
|-------------------------------------|--------------|----------------|
| disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-(2- | | |
| -piridil)-metano | 0,5-1% | 0,1-0,25% |

30



1 disodio (4,4'-disolfoxidifenil)-ftalida 10-20% 2 - 5%
 disodio (4,4'-disolfoxidifenil)-
 -dimetilmetano

5 Las composiciones sólidas para uso oral y las composiciones para la administración rectal son formuladas preferentemente en formas contentivas de la unidad dosis. Composiciones para uso oral en formas de unidad dosis comprenden, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y grageas. Cada unidad de
 10 dosis según la especificación antes citada, contienen, según los compuestos de la fórmula (III) que se emplean, las siguientes dosis:

| | <u>Uso oral</u> | <u>Uso rectal</u> |
|---|-----------------|-------------------|
| disodio (4,4'-disolfoxidifenil)- -(2-piridil)-metano | 1 - 10 mg. | 1,5 - 15 mg |
| 15 disodio (4,4'-disolfoxidifenil)- -ftalida | 20 - 200mg | 30 - 300 mg |
| disodio (4,4'-disolfoxidifenil)- -dimetilmetano | | |

20 Los siguientes ejemplos se dan únicamente con el fin de ilustrar mejor la invención, pero sin limitar su extensión, la cual es definida en las reivindicaciones correspondientes.

EJEMPLO 1

25 A una solución de 100 g de 4,4'-di-hidroxicidifenil-(2-piridil)-metano en 750 ml. de piridina anhidra, se agregan durante el lapso de media hora 102 g de ácido clorosulfónico mantenido a la temperatura de entre 0° y 5°C. Hacia el final de la adición del ácido se forma un precipitado el cual durante la subsiguiente agitación se vuelve a derretir lentamente.

30 Al terminar la adición se agita durante 7 horas a



29

1 temperatura ambiente. Luego la solución se trasega en 3 li-
tros de agua/hielo obteniéndose una solución limpia de co-
lor amarillo oscuro que se alcaliniza con NaOH al 30% con -
fenolftaleína y extraída mediante éter sulfúrico con el fin
5 de alejar lo más posible la piridina. Se filtra con carbón
activo, se lleva el pH a 8 mediante ácido clorhídrico 1:1 y
se extrae con cloroformo para alejar el 4,4'-di-hidrohidife-
nil-(2-piridil)-metano que no entró en reacción. La solución
acuosa es luego concentrada al seco a una temperatura exterior
10 de 40-45°C y a una presión reducida. El residuo, luego de -
secamiento al vacío a 40-45°C, se deshace en un mortero con
éter sulfúrico y después de filtración es extraído con 3400
ml de etanol absoluto hirviendo. El extracto etanólico se se-
para de la parte que no se ha derretido mediante filtración,
15 luego es enfriado y el producto que cristaliza por enfriamien-
to es filtrado y secado a 40°C al vacío. Se obtiene así el -
disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-(2-piridil)-metano bi-hidra-
to que se presenta como un sólido blanco.

Análisis de una muestra previamente secada a 105°C):

20 encontrado %: C 44,65 H 2,80 N 2,98 S 12,90 Na 9,22 por
C₁₈H₁₃O₈NS₂Na₂ calcul.%; C 44,90 H 2,72 N 2,91 S 13,31
Na 9,55

EJEMPLO 2

25 A una solución de 20 g de 4,4'-dioxidifenil-di-
metilmetano en 150 ml de piridina anhidra, se agregan durante
el lapso de media hora 20.9 g de ácido clorosulfónico manteniend-
do la temperatura entre 0° y 5°C. Hacia el final de la adición
del ácido clorosulfónico se forma un precipitado el cual du-
rante la subsiguiente agitación vuelve a derretirse lentamen-
30 te.



29

1 Al final de la adición se agita aun durante 7 horas a
temperatura ambiente. Luego la solución se trasega en 600 ml
de agua/hielo obteniendo una solución limpida de color amari
llo oscuro que se alcaliniza con NaOH al 30% con fenolftalei
5 na y se extrae mediante éter sulfúrico para alejar la mayor
parte de la piridina. Se filtra con carbón activo, se lleva
el pH a 8 con ácido clorhídrico 1:1 y se extrae con clorofo
rmo para alejar el 4,4'-di-hidroxi-difenil-di-metilmetano que
no entró en reacción. La solución acuosa es concentrada al
10 seco a una temperatura exterior de 40-50°C y a presión redu
cida. El residuo, luego de la desecación al vacío a 40-50°C,
se deshace en un mortero con éter sulfúrico y luego de filtra
ción se extrae con 860 ml de etanol absoluto hirviendo. El -
extracto etanólico es separado de la parte que no se ha de
15 rretido mediante filtración, es llevado a un volumen peque
ño y el sólido precipitado es filtrado. Las extracciones me
diante etanol hirviendo se repiten hasta que se haya comple
tado la separación de las sales inorgánicas. Finalmente se
concentra la solución alcohólica a un volumen pequeño y el
20 sólido que se separa es filtrado y secado al vacío a 40-45°C.
Análisis (de una muestra previamente secada a 105°C):
encontrado %: C 41,41 H 3,51 S 13,88 Na 10,41
por $C_{15}H_{14}O_8S_2Na_2$ calculado%: 41,66 3,26 14,83 10,64

EJEMPLO 3

25 A una solución de 20 g de 4,4'-dioxidifenil-ftalida
en 150 ml de -piridina anhidra se añaden en el lapso de media
hora 15 g de ácido clorosulfónico manteniendo la temperatura
entre 0° y 5°C. Hacia el final de la adición del ácido cloro
30 sulfónico se forma un precipitado el cual durante la sucesi
va agitación, vuelve a derretirse lentamente.



1 Al final de la adición se agita aun por 7 horas a
temperatura ambiente. La solución es luego trasegada en 600
ml de agua/hielo obteniéndose una solución limpida de color
amarillo oscuro que se alcaliniza con NaOH al 30% con fenol
5 ftaleina y se extrae mediante éter sulfúrico para alejar la
mayor parte de la piridina. Se filtra con carbón activo, se
eleva el pH a 8 con ácido clorhídrico 1:1 y se extrae con -
cloroformo con el fin de alejar el 4,4'-dioxidifenil-ftali-
da que no entró en reacción. La solución acuosa es concentra
10 da luego al seco a una temperatura exterior de 40-45 °C y a
presión reducida. El residuo, después de secamiento al vacío
a 40-45 °C, se deshace en un mortero con éter sulfúrico y -
luego de filtración se extrae con 350 ml de etanol absoluto
hirviendo. El extracto etanólico es separado de la parte que
15 no se ha derretido mediante filtración, se enfría y el pro-
ducto que cristaliza por enfriamiento es filtrado y secado a
40 °C el vacío. Se obtiene así el disodio (4,4'-disulfoxidi-
fenil)-ftalida bi-hidrato que se presenta como un sólido blan
co. Análisis (de una muestra previamente secada a 105°C):

20 encontrado %: C 46,40 H 2,56 S 11,50 Na 8,77
por $C_{20}H_{12}O_{10}S_2Na_2$: calcul. %: 45,97 2,31 12,27 8,80

EJEMPLO 4

Los ingredientes para la preparación de 1 l en gotas
son los siguientes:

25 disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-(2-piridil)-metano 7,5 g
p-oxibenzoato de metilo 2,0 g
jarabe de sorbitol al 35% c.b. 1 l

10 gotas (cerca de 0,7 ml) contienen aproximadamen-
te 5 mg de sustancia activa.

30 EJEMPLO 5



1 Los ingredientes activos para la preparación de 1 l de jarabe son los siguientes:

- disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-ftalida 33,3 g
- p-oxibenzoato de metilo 2 g'

5 Jarabe de azúcar al 50% y aromatizante c.b. 1 l
una cucharadita de café (cerca de 3 ml) contiene 100 mg aproximadamente de sustancia activa.

EJEMPLO 6

10 Los ingredientes para la preparación de 1000 grageas son los siguientes:

- disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-(2-piridil)-metano 5 g
- almidón 10 g
- estearato de magnesio 0,5 g
- lactina 4,5 g
- 15 azúcar y colorante c.b. 75 g

Cada gragea contiene 5 mg. de sustancia activa.

EJEMPLO 7

20 Los ingredientes para la preparación de 1000 supositorios, son los siguientes:

- disodio (4,4'-disulfoxidifenil)-(2-piridil)-metano 10 g
- glicéridos semisintéticos saturados c.b. 1000 g

Cada supositorio contiene 10 mg de sustancia activa.

En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

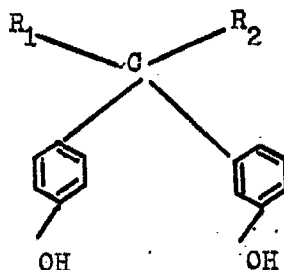
25 REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la separación de sales de nuevos mono-ésteres aromáticos del ácido sulfúrico, caracterizado por el hecho de que se trata de un difenol que corresponde a la siguiente fórmula general:

30



1

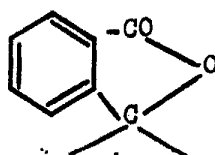


(I)

5

en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico y R_2 representa un grupo alquílico o un grupo 2-piridilo, o bien R_1 y R_2 juntos al átomo de carbono, al cual están ligados, representan un grupo ftalídico.

10

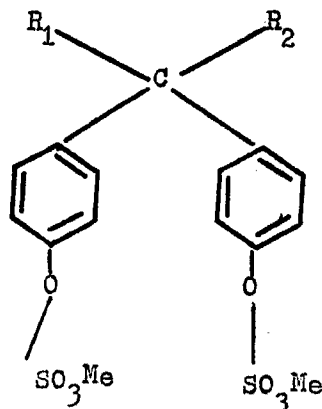


(II)

15

en condiciones esencialmente anhidras con ácido clorosulfónico en presencia de un aceptor de ácidos a una temperatura comprendida entre 0° y la temperatura ambiente; trasegándose la mezcla en agua/hielo, eliminándose el aceptor de ácidos por extracción de la mezcla hecha básica, eliminándose de la solución acuosa el difenol de partida que no ha entrado en la reacción por extracción a un pH comprendido entre 7 y 9, y obteniéndose así la sal del nuevo mono éster aromático por concentración en seco de la solución a baja temperatura y a presión reducida por extracción de la sal obtenida con un solvente orgánico y luego se cristaliza; su constitución química es la siguiente:

25



30



29

1 donde Me significa un catión inorgánico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trata el 4,4'-di-hidroxidifenil-(2-piridil)-metano con ácido clorosulfónico.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trata el 4,4'-di-hidroxidifenil-(dimetil)-metano con ácido clorosulfónico.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se trata el 4,4'-di-hidroxidifenil-ftalida con ácido clorosulfónico.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se prepara la sal bisódica neutralizando la mezcla de reacción con sosa cáustica.

15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DE SALES DE NUEVOS MONO-ESTERES AROMATICOS DEL ACIDO SULFURICO".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 Agosto, 1966

BERNARDO UNGRIA

P. P.

25

30