

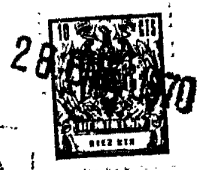
375975

Int. Cl.³ C07D213/24/A61K 31/43

P. - 43.721

Clase 5/405 und
5/408

375975



Memoria descriptiva

SECCION INTERNACIONAL
CLASIFICACION DE CLASE
CLASE <u>C-07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

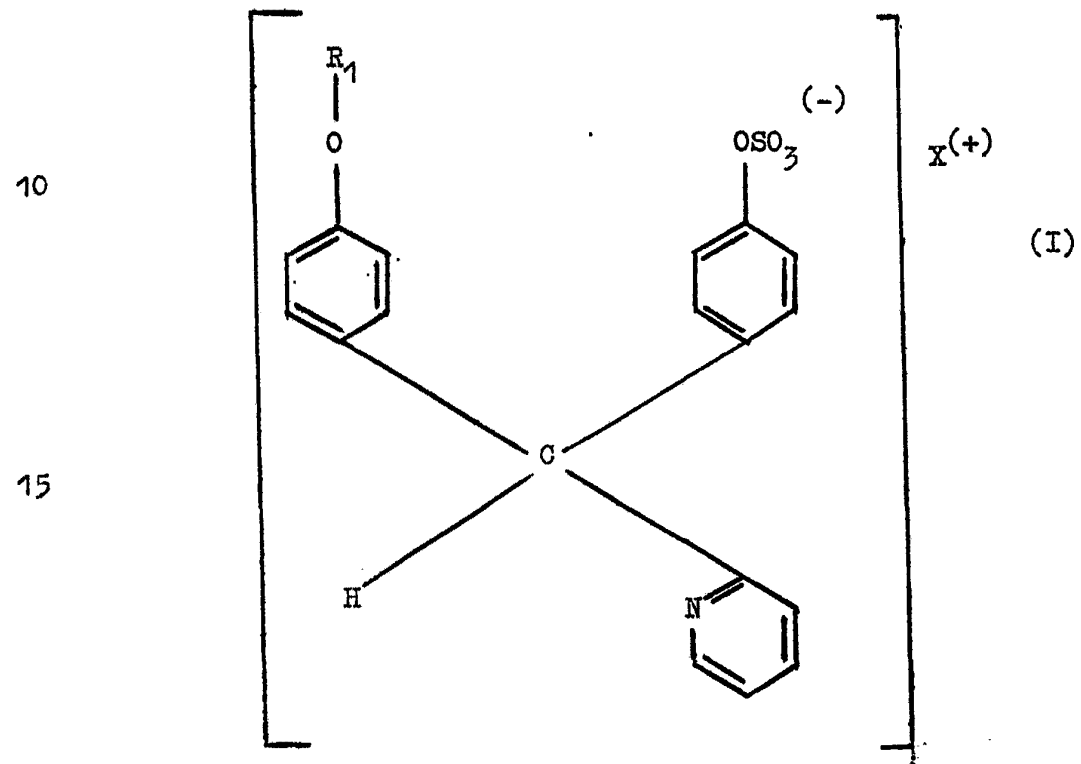
entidad / de nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL MONOSEMIESTER DE ACIDO SULFURICO DEL BIS-(4-HIDROXIFENIL)-(PIRIDIL-2)-METANO Y DEL SEMIESTER DE ACIDO SULFURICO DEL (4-HIDROXIFENIL)-(4-METOXIFENIL)-(PIRIDIL-2)-METANO Y DE SUS SALES"

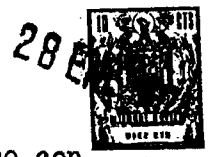
(Clase Internacional C07d)

El invento concierne, en calidad de nuevos
 compuestos, a los mono-semiésteres de ácido sulfúrico del
 bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y a los semiésteres
 de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxi-
 5 fenil)-(piridil-2)-metano, y a sus sales de la fórmula gene
 ral I



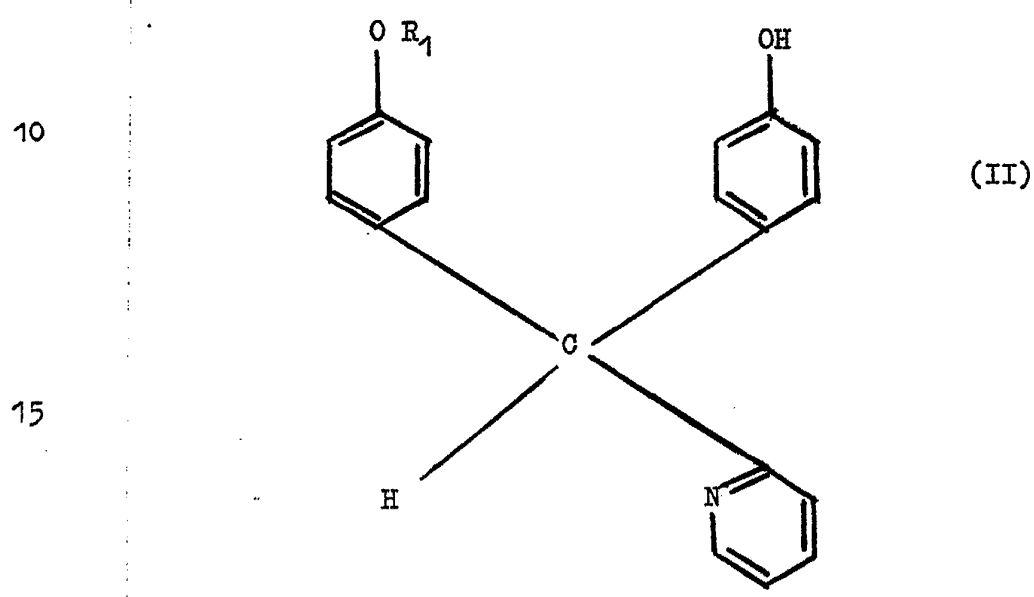
en que el radical R_1 representa un átomo de hidrógeno o
 el grupo metilo y $X^{(+)}$ representa un átomo de metal alcali-
 25 no o un ión amonio de la fórmula general $\left[\text{NH}_3\text{R} \right]^{(+)}$,
 en que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alco-
 hilo o cicloalcoholo, y concierne también a un procedi-
 miento para la preparación de estos compuestos y de sus
 sales.

El bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y
 el (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano ya
 30 son conocidos como sustancias de efecto laxante. Sin em-
 13.1.70.



bargo, estos compuestos no son solubles en agua. Como consecuencia de ello, no es posible obtener con estas sustancias determinadas formas de preparados farmacéuticos, para las que es condición previa la solubilidad en agua.

5 Se ha mostrado ahora que un compuesto de la fórmula general II,



20 en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, puede ser transformado con facilidad en sus semiésteres de ácido sulfúrico o, caso de que R_1 sea un átomo de hidrógeno, en sus mono-semiésteres de ácido sulfúrico y en sus sales de la fórmula general I. Estos

25 nuevos compuestos son bien solubles en agua, y, por ejemplo, pueden ser transformados en soluciones acuosas, en forma de ampollas, en soluciones para gotas y en microclismas.

30 Los semiésteres de ácido sulfúrico y sus sales de la fórmula general I se obtienen haciendo reaccio-

13.1.70.



nar los compuestos de la fórmula general II, convenientemente en un disolvente, con un derivado susceptible de reaccionar del ácido sulfúrico, especialmente con un compuesto de adición de trióxido de azufre, o con ácido amidosulfónico o con ácido clorosulfónico en presencia de
5 una base, y en caso deseado transformando a continuación los semiésteres en una sal de la fórmula I. En la reacción del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano se trabaja preferentemente en una proporción molar de aproximadamente 1:1, con el fin de llegar al correspondiente monosemiéster de ácido sulfúrico de la fórmula I.

En calidad de compuestos de adición con trióxido de azufre apropiados, se consideran preferiblemente los de bases terciarias tales como por ejemplo piridina, N-alcohilmorfolina, N-alcohilpiperidina, N,N-dialcoholanilina o trialcoholaminas. Sin embargo, se pueden emplear
15 de igual manera también compuestos de adición con trióxido de azufre y éteres, tales como por ejemplo de dioxano o 1,4-oxatiano (tioxano).

La reacción tiene lugar de manera conveniente en presencia de disolventes orgánicos inertes, preferiblemente se utilizan disolventes apróticos-polares tales como por ejemplo dimetilformamida, piridina, sulfóxido de dimetilo o triamida de ácido hexametilfosfórico. También
25 son apropiados hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloroformo o cloruro de etileno, pero se pueden utilizar también hidrocarburos cíclicos tales como por ejemplo benceno o ciclohexano. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 30 y 100°C, preferiblemente entre
30 40 y 70°C.

13.1.70.

28



5 La reacción con ácido amidosulfónico discurre utilizando temperaturas ligeramente elevadas, preferiblemente a temperaturas entre 40 y 70°C, en el espacio de un corto tiempo, en general entre 30 y 60 minutos. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un disolvente. Los disolventes usuales en la reacción con los compuestos de adición con trióxido de azufre también son bien apropiados para la reacción con el ácido amidosulfónico; en este caso, se ha acreditado muy bien especialmente la dimetilformamida.

15 La esterificación mediante ácido clorosulfónico tiene lugar en presencia de una base, preferiblemente de una base orgánica terciaria y convenientemente en presencia de un disolvente. La reacción tiene lugar en primer lugar a temperaturas de alrededor de 0°C, y es llevada a término a la temperatura ambiente, en el caso de mayor dilución del ácido clorosulfónico, la reacción puede llevarse a cabo sin embargo, ya desde el comienzo, a la temperatura ambiente. En calidad de disolventes sirven preferiblemente disolventes orgánicos, especialmente disolventes apróticos-polares tales como por ejemplo piridina, o hidrocarburos clorados tales como por ejemplo cloroformo.

25 El semiéster de ácido sulfúrico de la fórmula I en el que X⁽⁺⁾ es un protón, resultante en la reacción, no es aislado ventajosamente en forma libre, sino en forma de su sal. Esto tiene lugar mediante subsiguiente adición de carbonatos alcalinos, de lejías alcalinas o de aminas de la fórmula general III

30
13.1.70.



375975

28



en la que el radical R tiene los significados indicados inicialmente. Si se debe preparar una sal alcalina de la fórmula I, es especialmente ventajosa la utilización de carbonatos alcalinos, dado que los carbonatos alcalinos no forman ninguna sal bajo condiciones normales con compuestos de la fórmula general II que no han reaccionado. Los compuestos de la fórmula general II que no han reaccionado pueden ser eliminados en este caso con facilidad por filtración con succión y/o por extracción por agitación, por ejemplo con cloroformo. Evidentemente, se puede transformar en sus sales alcalinas los semiésteres libres de ácido sulfúrico de la fórmula general I, en los que $X^{(+)}$ es un protón, también por adición de lejías alcalinas; la separación del compuesto de partida de la fórmula general II que no ha reaccionado tiene lugar entonces por ejemplo por adición de una base y a continuación de un ácido, hasta que se ha alcanzado un determinado valor de pH. El producto de partida que no ha reaccionado puede ser eliminado a continuación, entre otras maneras, por extracción por agitación con cloroformo.

Los compuestos de adición del trióxido de azufre con aminas terciarias y con éteres son conocidos en la bibliografía y pueden ser preparados de manera muy sencilla (véase Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, IX, 503 hasta 508, Thieme-Verlag 1955; Inorganic Syntheses, II, 173 hasta 174, Mc Graw-Hill Book Company Inc., Nueva York, Londres. [1.946] y Suter, Evans y Kiefer, J. Am. Chem. Soc. 60, 538 hasta 540 [1.938]).

Los ácidos amidosulfónicos y los ácidos clorosulfónicos son materiales de partida preparados a gran es

30
13.1.70.



cala técnica.

La preparación del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano es conocida por las Patentes de la R. F. A. números 951.987 y 951.988 y la preparación del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano lo es por la Patente de la R. F. A. núm. 1.086.702.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I, en el caso de considerar cantidades equimolares, son activos como laxantes igual de bien o todavía mejor que los compuestos, conocidos en calidad de laxantes, bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano. La comprobación del efecto laxante tuvo lugar en ratas normalmente alimentadas, por administración peroral de las sustancias. El control de los excrementos tuvo lugar después de 2, 4, 8 y 24 horas, con determinación del porcentaje de animales que han quedado laxados.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1: Sal de potasio del mono-semiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

A la temperatura ambiente, se incorporan 9,2 g de aducto de trióxido de azufre-1,4-oxatiano en una solución de 13,8 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida, se agita durante 3 horas, se deja reposar la carga durante 12 horas, se vierte a continuación en 100 ml de agua y se añaden 9,6 g de carbonato de potasio. Desde la solución inicialmente transparente se separa después de corto tiempo algo de bis-(4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

30
13.1.70.



fenil)-(piridil-2)-metano que no ha reaccionado, el cual es separado por filtración.

A continuación se extrae el filtrado por agitación dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo y se desechan los extractos de agitación con cloroformo. La solución acuosa se lleva hasta sequedad en vacío de trompa de chorro de agua a 60-80°C, se calienta el residuo remanente con 100 ml de dimetilformamida a 90-100°C y se filtra con succión en caliente. El filtrado es liberado de disolvente en vacío. El residuo se pone en ebullición con 150 ml de metanol, se enfría a continuación a la temperatura ambiente y se filtra con succión la sustancia sólida. A partir del filtrado cristalizan después de reposar durante 12 horas, 6 g de sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

Descomposición a 270-273°C en el aparato de punto de fusión de acuerdo con Tottoli.

20	Análisis: Calculado %	C	H	N	S	K
		54,6	3,57	3,54	8,1	9,9
	Encontrado %	54,9	3,78	3,35	8,7	10,4

Ejemplo 2: Sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

Bajo enfriamiento y agitación, a una temperatura desde 0 a +5°C se añaden gota a gota 23,8 g de ácido clorosulfónico a una solución de 55,4 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 200 ml de piridina anhidra, se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, se deja reposar la carga durante 12 horas; se vierte a continua

30
13.1.70.



28

ción en 500 ml de agua y se añaden 38 g de carbonato de potasio sólido. Después de reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente se filtra con succión algo de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano que no ha reaccionado.

5 Se extrae el filtrado por agitación dos veces con 200 ml cada vez de cloroformo y se desechan los extractos de agitación con cloroformo. La solución acuosa se lleva hasta sequedad en vacío de trompa de chorro de agua a 40-80°C, se calienta el residuo remanente con 400 ml de dimetilformamida a 90-100°C y se filtra con succión en caliente. A continuación, el filtrado es liberado del disolvente en vacío.

10 Se pone a ebullición el residuo con 400 ml de metanol, resultando un producto cristalino, que después de enfriar a la temperatura ambiente es filtrado con succión, y luego es nuevamente puesto a ebullición con 400 ml de metanol y después del enfriamiento a la temperatura ambiente es filtrado con succión. A partir de los filtrados metanólicos reunidos cristalizan, después de reposar durante 12 horas, 7 g de sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano. Por concentración de las aguas madres hasta 150 ml se obtienen todavía 16 g más de sal de potasio.

15 Ejemplo 3: Sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano

20 Se incorporan, bajo enfriamiento y agitación, a la temperatura ambiente, en porciones, 16,8 g de aducto de trióxido de azufre-dioxano en una solución de 27,6 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 150 ml de

30
13.1.70.



dimetilformamida, se agita durante 6 horas, se deja reposar la carga durante 12 horas, se vierte a continuación en 200 ml de agua y se añaden 19,2 g de carbonato de potasio.

5 El tratamiento posterior tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 1.

Se obtienen 12 g de sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

10 Ejemplo 4: Sal de sodio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

15 Bajo enfriamiento y agitación, a una temperatura de 0 hasta +5°C se añaden gota a gota 13,1 g de ácido clorosulfónico a una solución de 27,6 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 100 ml de piridina anhidra, se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, se deja reposar la carga durante 12 horas, se vierte a continuación en 300 ml de agua y se añaden 16 g de carbonato de sodio. Después de reposar durante 2 horas se filtra con succión el bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano que no ha reaccionado.

25 Se extrae entonces el filtrado por agitación dos veces con 150 ml cada vez de cloroformo y se desechan los extractos de agitación con cloroformo. La solución acuosa se lleva hasta sequedad en vacío de trompa de chorro de agua a 40-80°C, se calienta el residuo remanente con 200 ml de dimetilformamida a 90-100°C y se filtra con succión en caliente. El filtrado es liberado a continuación del disolvente en vacío.

30
13.1.70.

375975



5 El residuo así obtenido se pone a ebullición con 800 ml de isopropanol, resultando un producto cristalino, que después de enfriar a la temperatura ambiente es filtrado con succión. El filtrado es llevado hasta sequedad en vacío.

10 El residuo remanente en este caso es disuelto en caliente en 120 ml de etanol y es dejado reposar durante 48 horas a la temperatura ambiente. La sal de sodio, separada por cristalización después de este tiempo, del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano es filtrada con succión. Rendimiento: 9 g.

15 Descomposición a 263-268°C en el aparato de punto de fusión de acuerdo con Tottoli.

	C	H	N	S	Na
Análisis: Calculado %	57,0	3,72	3,69	8,44	6,06
Encontrado %	57,2	4,11	3,80	8,60	5,9

20 Ejemplo 5: Sal de sodio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

25 A la temperatura ambiente se incorporan 7,95 g de aducto de trióxido de azufre-piridina en una solución de 13,8 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida, se agita durante 6 horas, se deja reposar la carga durante 12 horas; se vierte en 200 ml de agua y se añaden 7,5 g de carbonato de sodio.

30 El tratamiento posterior tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 4. Se obtienen 7 g de sal de sodio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

13.1.70.



Ejemplo 6: Sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

5 A la temperatura ambiente se incorporan 9,75 g de aducto de trióxido de azufre-N-etilmorfolina en una solución de 13,8 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida, se agita durante 6 horas, se deja reposar la carga durante 12 horas, se vierte a continuación en 200 ml de agua y se añaden 9,6 g de carbonato de potasio.

10 El posterior tratamiento tiene lugar tal como se describe en el ejemplo 1. Se obtienen 3 g de sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

15 Ejemplo 7: Sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

20 A la temperatura ambiente se incorporan 4,9 g de ácido amidosulfónico en una solución de 13,8 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida, se agita durante 4 horas a 60-65°C, se deja reposar la carga durante 12 horas a la temperatura ambiente, se vierte a continuación en 100 ml de agua y se añaden 9,6 g de carbonato de potasio.

25 El tratamiento posterior tiene lugar tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 2,5 g de sal de potasio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

30 Ejemplo 8: Sal de ciclohexilamonio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

13.1.70.



dil-2)-metano.

Bajo enfriamiento y agitación a una temperatura de 0 hasta +5°C se añaden gota a gota 60 g de ácido clorosulfónico a una solución de 13,8 g de bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de piridina anhidra, se agita durante 7 horas a la temperatura ambiente, se vierte a continuación en 200 ml de agua y se añaden 10 g de ciclohexilamina. La solución acuosa así obtenida se extrae por agitación dos veces con 150 ml cada vez de éter, y se desechan los extractos de agitación con éter. La solución acuosa se lleva hasta sequedad a 40-80°C en vacío de trompa de chorro de agua y se mezcla el residuo remanente, con ligero calentamiento, con 150 ml de isopropanol. Después de reposar durante una hora a la temperatura ambiente, se filtra con succión del material no disuelto, se mezcla el filtrado con aproximadamente 70 ml de acetato de etilo hasta que se inicia turbiedad y se deja reposar a continuación durante 12 horas a la temperatura ambiente. Después de este período de tiempo se filtran con succión los cristales separados, que se recrystalizan en isopropanol. Se obtienen 7 g de sal incolora de ciclohexilamonio del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano de P. de F. 203°C.

		C	H	N	S
25	Análisis: Calculado %	63,2	6,18	6,12	7,00
	Encontrado %	62,9	6,09	5,98	7,20

Ejemplo 9: Sal de potasio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

30
13.1.70.

A 14,5 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-

28 ENERO 1970

(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida se añaden 12 g de compuesto de adición de trióxido de azufre-piridina a la temperatura ambiente. Se calienta bajo agitación durante 30 minutos a aproximadamente 65°C, se vierte la solución transparente resultante en aproximadamente 200 ml de agua fría y se añaden a continuación 8,5 g de carbonato de potasio, Se extrae por agitación con 250 ml de benceno, se desecha la solución bencénica, se filtra la solución acuosa y se evapora el disolvente en vacío de trompa de chorro de agua a una temperatura de aproximadamente 50 a 70°C. El residuo se pone a ebullición con 100 ml de metanol y se filtra la solución en caliente sobre carbón. Después del enfriamiento se separan cristales incoloros, que son filtrados con succión y son recristalizados en etanol, que contiene 5% de agua. Rendimiento: 16,8 g. Pérdida por secado después de 5 horas en vacío de trompa de chorro de agua a 100°C: 7%.

		C	H	N	S	K
Análisis: Calculado	%	55,7	3,90	3,42	7,81	9,56
Encontrado	%	55,7	4,20	3,54	7,90	9,7

Comportamiento en la fusión: Deformación por fluencia de los cristales a 114 - 117°C, con calentamiento adicional tiene lugar una lenta desintegración (aparato: ("Monoskop" de la firma Bock, Frankfurt). Descomposición a 265-273°C (aparato: aparato de fusión de acuerdo con Tottoli).

Si, en calidad de disolvente, en lugar de dimetilformamida se utiliza la misma cantidad de sulfóxido de dimetilo, y se trabaja del mismo modo que se describe precedentemente, se obtienen 11 g de cristales incoloros.

30
13.1.70.



Si se utiliza la misma cantidad de triamida de ácido hexa metilfosfórico (Hexametapol) en calidad de disolvente y se extrae por agitación mediante cloroformo, en lugar de benceno, se obtienen 14,5 g de la sal de potasio.

5 Ejemplo 10: Sal de sodio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

Se incorporan 74,5 g de compuesto de adición de trióxido de azufre-piridina en una solución de 72,75 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxi-fenil)-(piridil-2)-metano en 300 ml de dimetilformamida, se calienta bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 - 70°C se vierte a continuación en 1 litro de agua helada y se añade lejía de sosa al 30% hasta que se ha alcanzado un pH de aproximadamente 8. A continuación se extrae por agitación con 250 ml de benceno, se desecha la capa bencénica y se libera de disolvente totalmente a la solución acuosa en vacío a 50-70°C. El residuo muy viscoso se pone a ebullición con 400 ml de isopropanol y se filtra en caliente sobre carbón. Después de enfriar a la temperatura ambiente se añade al filtrado agua (aproximadamente 10 ml) hasta que resulta una solución transparente. Después de reposar durante aproximadamente 10 horas se filtran con succión los cristales resultantes y se lavan posteriormente primero con algo de isopropanol y después con éter.

25 Rendimiento: 86 g, cristales incoloros. Pérdida por secado después de 5 horas en vacío de trompa de chorro de agua a 100°C: 8,0%.

13.1.70.

375975



	C	H	N	S	Na
Análisis: Calculado %	58,2	4,1	3,56	8,17	5,85
Encontrado %	57,9	4,3	3,58	8,32	6,0

Comportamiento en la fusión: Deformación por fluencia de los cristales a 116-117°C desintegración lentamente creciente a partir de 119°C (aparato: "Monoskop" de la firma Bock, Frankfurt). Descomposición a 270-276°C (aparato: aparato de punto de fusión de acuerdo con Totto li).

10 Ejemplo 11: Sal de potasio del semiestér de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

A una solución de 14,5 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano en 100 ml de piridina anhidra se añaden 19,5 g de ácido amidosulfónico (ácido sulfámico) y se calienta durante 6 horas bajo reflujo. Después de enfriar se filtra con succión, se vierte el filtrado en 200 ml de agua y se mezcla con lejía de potasa al 30% hasta que se ha alcanzado un valor de pH de aproximadamente 8. A continuación se extrae por agitación con 200 ml de cloroformo, se desecha la solución clorofórmica y desde la fase acuosa se elimina el disolvente en vacío de trompa de chorro de agua a 50-70°C. El residuo se pone a ebullición con 250 ml de etanol anhidro, se filtra en caliente, se deja enfriar el filtrado a la temperatura ambiente y se añade a continuación agua (aproximadamente 4 ml) hasta que resulta una solución transparente. Después de reposar durante varias horas se filtran con succión los cristales separados y se recristaliza en etanol al 95%. Rendimiento: 15 g. Pérdida por secado después de

30
13.1.70.

375975



5 horas a 100°C en vacío de trompa de chorro de agua:
5,2%. Comportamiento en la fusión: iguales constatacio-
nes que en el ejemplo 9.

5 Ejemplo 12: Sal de sodio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

Se trabaja de la misma manera que se describe precedentemente utilizando lejía de sosa en lugar de la lejía de potasa.

10 El filtrado etanólico es llevado sin embargo hasta sequedad en vacío, después se disuelve en caliente en 75 ml de isopropanol y se mezcla con 7 ml de agua. Después de reposar durante varias horas se separan cristales, que son filtrados con succión, y son lavados posteriormente con algo de isopropanol y luego con éter. Rendimiento: 15 11,5 g. Pérdida por secado después de 5 horas a 60°C en vacío de trompa de chorro de agua: 6,2%.

20 Ejemplo 13: Sal de sodio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

A una solución de 14,5 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano en 70 ml de dimetilformamida se añaden 19,4 g de ácido amidosulfónico, se calienta la mezcla bajo agitación lentamente a 60°C y después durante 30 minutos más a 65-70°C, se deja enfriar y se filtra del precipitado resultante. Se mezcla el filtrado con 150 ml de agua y se añaden 8 g de carbonato de sodio, alcanzándose un valor de pH de 8. Entonces se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío, se pone a ebullición el residuo con 150 ml de metanol, se filtra en

30
13.1.70.

375975



caliente del material no disuelto y se evapora el disolvente desde el filtrado. El residuo es recristalizado en isopropanol con adición de algo de agua. Se obtienen 14,6 g de cristales incoloros.

5 Ejemplo 14: Sal de potasio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

A una solución de 43,5 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano en 300 ml de piridina
 10 anhidra se añaden gota a gota bajo agitación y enfriamiento a 0-5°C, 17,5 g de ácido clorosulfónico, se sigue agitando a continuación durante 7 horas más a la temperatura ambiente, se deja reposar la mezcla durante algunas horas
 15 más y se incorpora en 600 ml de agua. A continuación se añade lejía de potasa al 30% hasta que se ha alcanzado un valor de pH de aproximadamente 9. Por adición de ácido clorhídrico se ajusta a continuación a un pH de 7,5-8. En
 20 tonces se extrae por agitación dos veces con 200 ml cada vez de cloroformo y se desechan los extractos de agitación con cloroformo. La solución acuosa es concentrada
 hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se pone a ebullición con 800 ml de etanol anhidro, se filtra
 en caliente sobre carbón y se mezcla el filtrado enfriado con aproximadamente 10 ml de agua hasta que resulta de
 25 nuevo una solución transparente. Después de reposar durante varias horas, se obtienen cristales incoloros, que se filtran con succión, se lavan posteriormente primero con un poco de etanol y después con éter. Rendimiento: 35 g. Pérdida por secado después de 10 horas a 60°C en vacío de
 30 trompa de chorro de agua: 8,0%.

13.1.70.

375975



	C	H	N	S	K
Análisis: Calculado %	55,7	3,90	3,42	7,81	9,56
Encontrado %	55,5	4,20	3,30	7,86	9,70

Comportamiento en la fusión: iguales constataciones que en el ejemplo 9.

De la misma manera, utilizando lejía de sosa en lugar de lejía de potasa, se obtiene la sal de sodio.

Ejemplo 15: Sal de ciclohexilamonio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

Se calientan 14,5 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano y 19,4 g de ácido amidosulfónico en 75 ml de piridina anhidra durante 6 horas a 110-115°C. Después del enfriamiento se filtra con succión, se incorpora el filtrado en 150 ml de agua y se añade ciclohexilamina hasta pH 8-9, se extrae por agitación tres veces con 50 ml de éter y se desechan los extractos de agitación con éter. La solución acuosa es liberada de disolvente en vacío a aproximadamente 50°C. El residuo se mezcla con 20 ml de isopropanol, se deja reposar durante algunas horas, a la masa cristalina resultante se añaden nuevamente 20 ml de isopropanol, se filtra con succión y se lava posteriormente con algo de éter. Se recrystaliza en isopropanol o en agua y se obtienen 12 g de cristales incoloros de punto de fusión 158-160°C.

	C	H	N	S
Análisis: Calculado %	63,8	6,37	5,95	6,80
Encontrado %	63,4	6,58	6,05	6,90

Ejemplo 16: Sal de potasio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(pi-

30
13.1.70,



pidil-2)-metano.

A una solución de 7,3 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano en 50 ml de piridina y 100 ml de cloroformo se añade una mezcla de 3,9 g de ácido clorosulfónico, 100 ml de cloroformo y 50 ml de piridina y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se concentra por evaporación en vacío, se añaden al residuo 100 ml de agua, se añade lejía de potasa hasta que se ha alcanzado el pH 8 y se extrae por agitación dos veces con 50 ml de éter. La solución acuosa es concentrada por evaporación en vacío. El residuo se pone a ebullición con 100 ml de etanol, se filtra en caliente sobre carbón y se mezcla el filtrado, después de enfriar, con 2 ml de agua. Después de corto tiempo se obtienen cristales casi incoloros, que se filtran con succión y se lavan con algo de etanol y éter. Rendimiento: 6 g.

Ejemplo 17: Sal de sodio del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano.

A 14,5 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano en 70 ml de dimetilformamida se añaden 15 g del aducto de trióxido de azufre con N,N-dimetil-anilina y se calienta durante 45 minutos a 60-65°C. Después se incorpora la carga de reacción en 100 ml de agua, se añade lejía de sosa al 30% hasta pH 7,5 - 8, se extrae por agitación dos veces con 100 ml de cloroformo y se concentra hasta sequedad la solución acuosa por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua a 40°C hasta 60°C. El residuo se pone a ebullición con 150 ml de isopropanol,

30
13.1.70.



5 se filtra en caliente sobre carbón y se mezcla el filtra-
do, después de enfriar, con 3 ml de agua. Se deja reposar
durante algún tiempo y a continuación se filtran con suc-
ción los cristales resultantes, y se lavan posteriormente
con algo de isopropanol y después con éter. Rendimiento:
12,5 g.

Ejemplo 18: Sal de potasio del semiéster de
ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(pi-
ridil-2)-metano.

10 26 g de compuesto de adición de trióxido de
azufre-dioxano se añaden en porciones, bajo agitación y
enfriamiento, a 29 g de (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-
(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida, de tal
manera que la temperatura no rebasa los 35°C. A continua-
15 ción se calienta durante una hora más a 60-65°C, después
del enfriamiento se incorpora en 200 ml de agua, se aña-
de lejía de potasa al 30% hasta que se ha alcanzado el pH
8 y se trabaja posteriormente tal como se describe en el
Ejemplo 11. Rendimiento: 36 g de cristales incoloros.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento pue-
den ser incorporados de manera de por sí conocida en las
formas de utilización farmacéuticamente usuales, por ejem-
plo en tabletas, grageas, gotas, ampollas para beber o mi-
croclismas. La dosis individual asciende en general a en-
25 tre 2,5 y 20 mg.

30 La presente solicitud que corresponde a las
13.1.70. presentadas en la República Federal Alemana, el 29 de Ene-
ro de 1.969, bajo el número P 19 04 320.0 y 29 de Enero
de 1.969, número P 19 04 321.1, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-

28 E

dustrial.

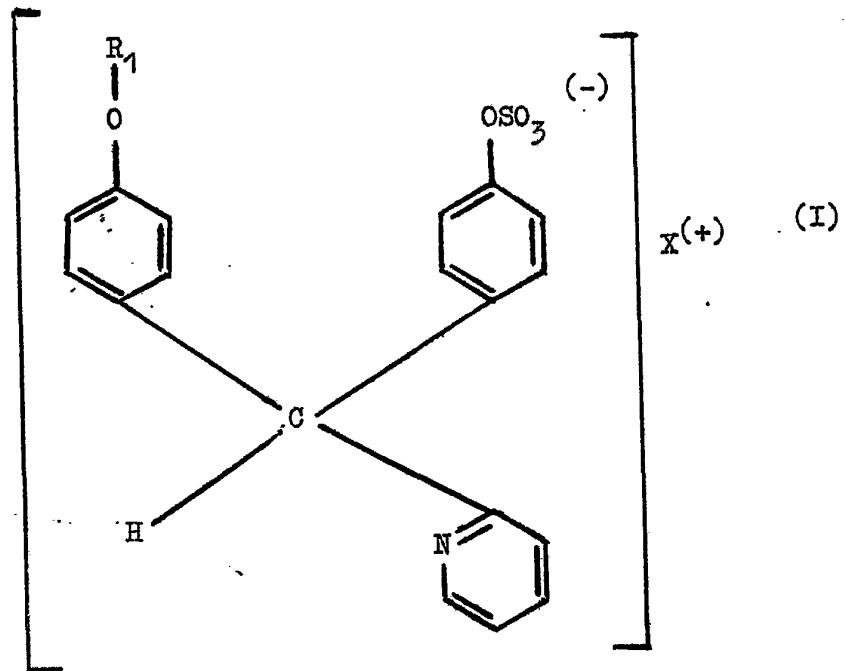
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5

1.- Procedimiento para la preparación del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano y de sus sales de la fórmula general I

10



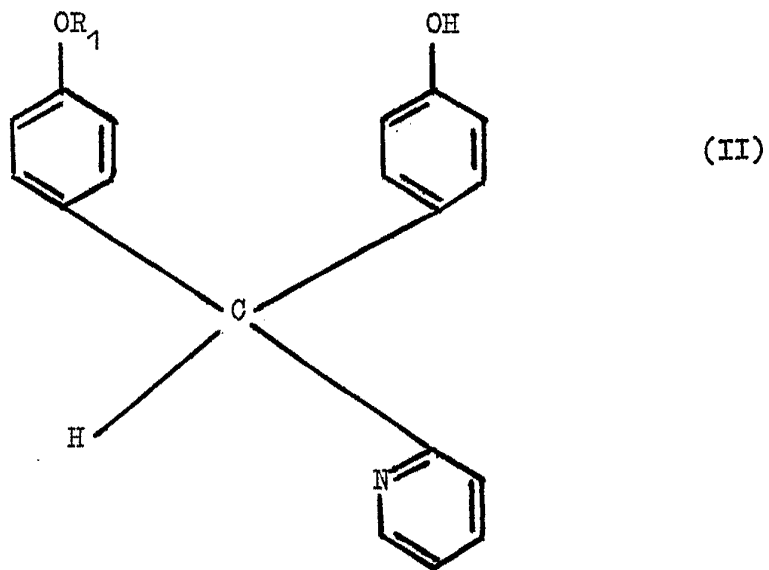
13.7.70.

375975



28 ENE 1970

5 en la que el radical R_1 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo y $X^{(+)}$ representa un átomo de metal alcalino o un ión amonio de la fórmula general $[NH_3R]^{(+)}$, en que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo o cicloalcohilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



10 en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo con un derivado reactivo del ácido sulfúrico y, caso de que R_1 signifique un átomo de hidrógeno, en una proporción molar de aproximadamente 1:1, y se transforma el semiéster de ácido sulfúrico así obtenido, en caso deseado, a continuación, mediante bases alcalinas o mediante aminas de la fórmula general III



en que R es como se ha indicado anteriormente, en sus sa-

131.70.

28 ENE



les de la fórmula general I.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de derivado reactivo del ácido sulfúrico, se utiliza un compuesto de adición con trióxido de azufre o el ácido amidosulfónico o el ácido clorosulfónico, el último en presencia de una base.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en calidad de compuesto de adición con trióxido de azufre se utiliza uno de bases ni trogenadas orgánicas terciarias o uno de éteres.

15 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un compuesto de adición con trióxido de azufre, o con ácido amidosulfónico, en un disolvente a temperaturas entre 30 y 100°C.

20 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en la reacción con ácido clorosulfónico se utiliza una base orgánica terciaria y la reacción se lleva a cabo en un disolvente a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción con el ácido amidosulfónico se lleva a cabo en un disolvente a temperaturas entre 40 y 70°C.

25 7.- Procedimiento para la preparación del monosemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y del semiéster de ácido sulfúrico del (4-hidroxifenil)-(4-metoxifenil)-(piridil-2)-metano y de sus sales.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

30
13.1.70.

28 ENE 1970



antecede y para los fines que se han especificado.

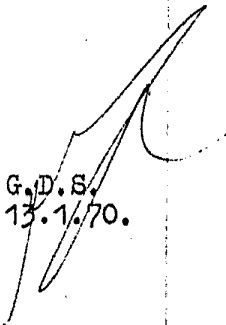
Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 ENE 1970

P. A.

Alberio de Eixaburu
For Podes



G. D. S.
13.1.70.

375975