

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION: C	
CLASE C-07	C-07
SUBCLASE D	F

P - 43.722

Case 5/407

P 19 04 322.2

A.61

K

28 ENE



Memoria descriptiva

375976

375976

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

**a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG**

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

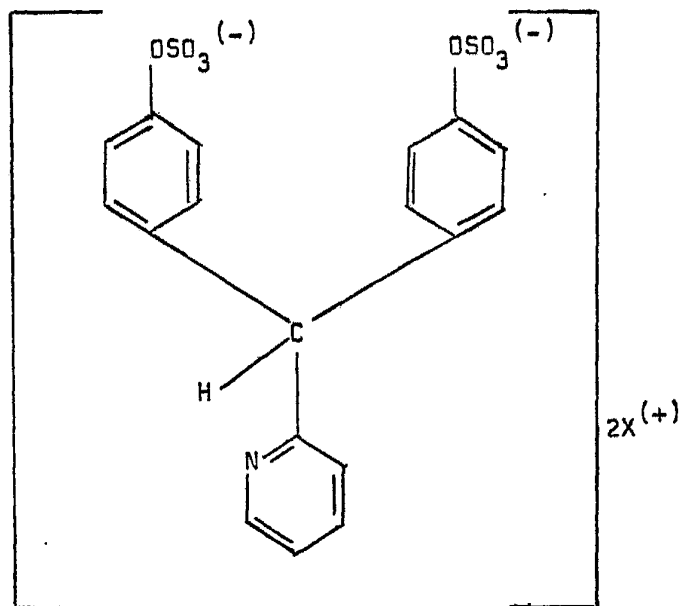
**con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana**

**por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DISEMIESTER DE
ACIDO SULFURICO DEL BIS(4-HIDROXIFENIL)-(PIRIDIL-2)-
METANO Y DE SUS SALES"
(Clase Internacional C07d)**

28 E



El invento concierne a procedimientos para la preparación del disemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y de sus sales de la fórmula general I



5 en la que $X^{(+)}$ representa un ión de metal alcalino o un catión de la fórmula $[NH_3R]^{(+)}$, en que R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo o cicloalcoholo.

Ya es conocido preparar las sales inorgánicas con acción laxante del disemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano de la fórmula I
10 tratando el bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en presencia de un agente fijador de ácido, en primer lugar a una temperatura de 0°C y después durante un espacio de tiempo más largo a la temperatura ambiente, con ácido clorosulfóni

28 EN 1977

co. El agente fijador de ácido debe ser eliminado a continuación y el producto de partida que no ha reaccionado debe ser separado de la solución acuosa a un determinado valor de pH después de añadir lejía alcalina. La sal correspondiente del monoéster es aislada a continuación por concentración por evaporación del disolvente a temperaturas inferiores y a baja presión, y es recristalizada.

Se han encontrado ahora procedimientos según los cuales se puede lograr de manera esencialmente más sencilla la transformación del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en el disemiéster de ácido sulfúrico. Así, por ejemplo, la transformación ya no tiene lugar a temperaturas de alrededor de 0°C sino en el margen de temperaturas, más ventajoso de manipular técnicamente, situado entre 35 y 90°C, y además el tiempo de reacción puede ser acortado muy intensamente. Como la cantidad del producto de partida que no ha reaccionado es muy pequeña en el caso del presente procedimiento, resultan mejores rendimientos.

Los procedimientos, que se han de realizar de modo esencialmente más sencillo para la preparación del disemiéster de ácido sulfúrico del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano y de sus sales, están caracterizados porque se hace reaccionar el bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano con un aducto de trióxido de azufre con bases orgánicas terciarias o éteres cíclicos o con ácido amidosulfónico, y en caso deseado se transforma a continuación el disemiéster de ácido sulfúrico formado de esta manera, por adición de carbonatos alcalinos, lejías alcalinas o de aminas de la fó

375976

28 ENE



mula NH_2R , en la que R tiene los significados antes indicados, en sus sales de la fórmula I.

Es especialmente ventajosa la utilización de carbonatos alcalinos. Si se utilizan carbonatos alcalinos, se puede lograr una simplificación esencial en el tratamiento de la mezcla de reacción, dado que los carbonatos alcalinos no forman ninguna sal con el bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano que no ha reaccionado. El bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano que no ha reaccionado puede ser eliminado de manera sencilla por extracción por agitación por ejemplo con cloroformo. Por lo tanto, no es necesario, para la eliminación del bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano que no ha reaccionado, añadir en primer lugar lejía alcalina y después ácido, hasta que se haya alcanzado un determinado valor de pH.

En calidad de compuestos apropiados de adición de trióxido de azufre con bases orgánicas terciarias se consideran, por ejemplo, los de adición con piridina, N-alcohol morfolina, N-alcoholpiperidina, N,N-dialcoholanilina o tri alcoholaminas, en tanto que con éteres cíclicos se consideran los de adición con, por ejemplo, dioxano o 1,4-oxatiano.

Las reacciones se llevan a cabo convenientemente en disolventes orgánicos inertes, pero preferiblemente en disolventes apróticos-polares, tal como por ejemplo en triamida de ácido hexametilfosfórico, sulfóxido de dimetilo, piridina, dimetilformamida. Se ha acreditado especialmente bien la utilización de dimetilformamida. La temperatura de reacción necesaria se encuentra en general entre 35 y 90°C,

375976



y se prefiere el margen de temperaturas entre 60 y 85°C. La reacción ha discurrido totalmente la mayor parte de las veces ya después de 1 a 2 horas.

En general, después de haber tenido lugar
5 la reacción se aislan directamente las sales alcalinas o de amonio.

Los aductos con trióxido de azufre son conocidos en la bibliografía y pueden ser preparados de manera muy sencilla (véase Houben-Weyl, Methoden der organischen
10 Chemie, IX, 503 hasta 508, Thieme-Verlag 1955; Inorganic Syntheses, II, 173 hasta 174, Mc Graw-Hill-Book Company Inc., Nueva York-Londres [1946] y Suter, Evans y Kiefer, J. Am. Chem. Soc. 60, 538 hasta 540 [1938]).

La preparación del bis-(4-hidroxifenil)-
15 (piridil-2)-metano de efecto laxante es conocida por ejemplo por las patentes alemanas núms. 951.987 y 951.988.

El ácido amidosulfónico es un material de partida producido a gran escala técnica.

Los compuestos de la fórmula I poseen un
20 buen efecto laxante.

Los siguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

Ejemplo 1: Sal disódica del disemiéster de ácido sulfúrico del bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

25 A 30 g de bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 150 ml de dimetilformamida se añaden 40 g de adug to de trióxido de azufre-piridina y se calienta durante una hora a 65 hasta 70°C. Se incorpora a continuación la mezcla

375976

28 ENERO 1970

de reacción en 200 ml de agua, se añaden 31 g de carbonato de sodio anhidro, se extrae por agitación con 300 ml de cloroformo y se concentra hasta sequedad la solución acuosa por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua a 50-70°C.

5 Se pone a ebullición el residuo con 150 ml de etanol anhidro, se filtra en caliente sobre carbón y se concentra por evaporación el filtrado hasta la mitad de volumen. Después de algún reposo se separa por cristalización la sal de sodio, que es filtrada con succión y es lavada posteriormente con algo
10 de etanol y después con éter. Se recristaliza en etanol. Rendimiento: 42 g u 81% de la teoría. Descomposición a 272-274°C (en el aparato de punto de fusión de acuerdo con Tottoli).

		C	H	N	S	Na
Análisis:	Calculado %	44,9	2,72	2,91	13,31	9,55
15	Encontrado %	44,7	2,97	2,71	13,38	9,65

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

A 13,85 g de bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida se añaden bajo enfriamiento y agitación 26 g de aducto de trióxido de azufre-di
20 oxano a una temperatura que no debe pasar de 35°C. Bajo agitación adicional se calienta en el espacio de una hora a 65-70°C, se incorpora a continuación en 150 ml de agua y se añaden 16,5 g de carbonato de potasio. Después se extrae la so-
25 lución por agitación con 300 ml de cloroformo y se desechan los extractos de agitación con cloroformo. La solución acuosa se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua a 50-70°C, se disuelve el residuo en 120 ml



de dimetilformamida, se filtra, se concentra hasta la mitad de volumen y se añaden 60 ml de metanol. Se filtran con succión después de algún reposo los cristales resultantes y se lava posteriormente con algo de metanol y después con éter.

5 Rendimiento: 22 g u 86% de la teoría. Descomposición a 280-282°C (en el aparato de punto de fusión de acuerdo con Totto li.)

		C	H	N	S	K
10	Análisis: Calculado %	41,9	2,54	2,72	12,46	15,2
	Encontrado %	41,75	2,81	2,59	12,65	15,0

Ejemplo 3: Sal disódica del disemiéster de ácido sulfúrico del bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

A 13,8 g de bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 80 ml de dimetilformamida y 20 ml de piridina se añaden 19,3 g de ácido amidosulfónico, se calienta bajo agitación e introducción de nitrógeno durante 2 horas a aproximadamente 85°C, se incorpora después en 200 ml de agua y se añaden 15 g de carbonato de sodio anhidro. Entonces se extrae por agitación dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo, se desechan los extractos de agitación con cloroformo, se concentra hasta sequedad la solución acuosa por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua, se pone a ebullición el residuo con 100 ml de metanol y se filtra en caliente sobre carbón animal. A partir del filtrado, el disolvente es separado por destilación en vacío. Se disuelve el residuo remanente, bajo calentamiento, en aproximadamente 150 ml de etanol. Después de algún reposo, los cristales separados son filtrados con succión y son recristalizados en etanol.

375976

28 EN



Rendimiento 15 g o 62,5% de la teoría.

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

A 13,85 g de bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida se añaden bajo agitación 27,6g de aducto de trióxido de azufre-1,4-oxatiano, se calienta durante 2 horas a aproximadamente 60°C, se incorpora a continuación en 200 ml de agua y se añaden 15 g de carbonato de sodio anhidro. Después se extrae por agitación dos veces con 150 ml cada vez de cloroformo y se desechan los extractos de agitación con cloroformo. Se concentra hasta sequedad la solución acuosa por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua, se pone a ebullición el residuo con 250 ml de metanol y se filtra con succión en caliente. A partir del filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío.

El residuo remanente se pone a ebullición con 150 ml de etanol, con lo que se inicia cristalización. Se obtienen 18,5 g de la sal disódica, lo que corresponde a 77% de la teoría.

Ejemplo 5: Sal de dicitclohexilamonio del disemiéster de ácido sulfúrico del bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano.

A 13,85 g de bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 70 ml de dimetilformamida se añaden 24,0 g de aducto de trióxido de azufre-piridina, se calienta durante 45 minutos a 60 - 65°C, se vierte a continuación en 150 ml de agua y se añaden 17 g de ciclohexilamina. Después se ex-

375976

28 ENE 

trae por agitación dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo y se concentra la solución acuosa por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua a 50-70°C. Se mezcla el residuo con 100 ml de etanol caliente, se filtra con succión y se concentra el filtrado por evaporación en vacío de trompa de chorro de agua. El residuo sólido es recristalizado en 50 ml de agua. Rendimiento: 27 g u 85% de la teoría.

Punto de fusión: 250°C con descomposición, en el aparato de punto de fusión de acuerdo con Tottoli.

10

	C	H	N	S
Análisis: Calculado %	56,7	6,5	6,62	10,08
Encontrado %	56,9	6,67	6,44	10,25

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

15

A 13,85 g de bis(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano en 75 ml de dimetilformamida se añaden a la temperatura ambiente bajo agitación 29,0 g de aducto de trióxido de azufre-N-etilmorfolina y se calienta después durante 2 horas a 50-60°C.

20

Después de esto se incorporan en 200 ml de agua, se añaden 15 g de carbonato de sodio anhidro y se extrae la solución por agitación dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo. El extracto de agitación con cloroformo es desechado. Se concentra hasta sequedad la solución acuosa por evaporación a 50-70°C en vacío de trompa de chorro de agua, se pone a ebullición el residuo con 300 ml de etanol y se filtra con succión en caliente. Al enfriarse se separa por cristalización la sal disódica (15 g), la cual es fil

375976

trada con succión. Se obtiene una cantidad adicional (4,5 g) de la sal concentrando el filtrado etanólico, añadiendo algo de éter y recristalizando en etanol el precipitado resultante. Rendimiento; 81% de la teoría.

5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 29 de enero de 1969, bajo el número P 19 04 322.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

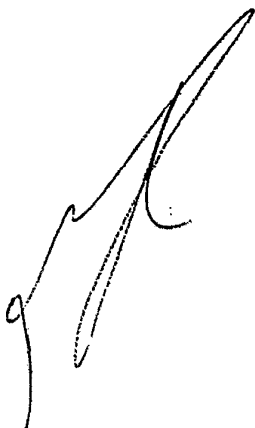
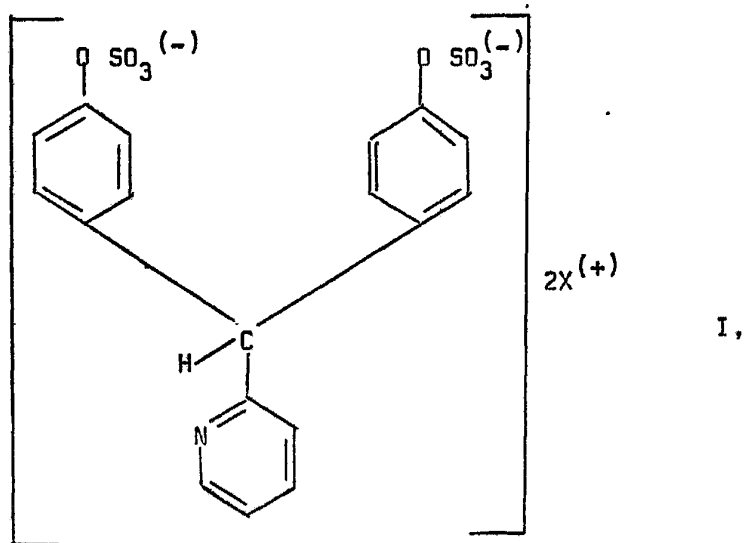
10

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:

15

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



375976



28 FEB 1970

en la que $X^{(+)}$ representa un ión de metal alcalino o un catión de la fórmula $[NH_3R]^{(+)}$ en que R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o cicloalcohol, caracterizado porque se hace reaccionar bis-(4-hidroxifenil)-(piridil-2)-metano bien sea a) con un aducto de trióxido de azufre con bases orgánicas terciarias o con éteres cíclicos; bien sea b) con ácido amidosulfónico a temperaturas ligeramente elevadas y se transforma el disemiéster de ácido sulfúrico formado de esta manera, en caso deseado, a continuación en sus sales de la fórmula I.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte o, de modo preferible, en un disolvente aprótico polar.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción tiene lugar a una temperatura entre 35 y 90°C, preferiblemente entre 60 y 85°C.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque se transforma el disemiéster de ácido sulfúrico formado, por adición de carbonatos alcalinos, en sus sales de fórmula I.

5.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL DISEMIESTER DE ACIDO SULFURICO DEL BIS(4-HIDROXIFENIL)-(PIRIDIL-2)-METANO Y DE SUS SALES.

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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas

375976



a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 ENE. 1970

P.A.

Alberto de ~~Alvarez~~
For Foder, *Alvarez*

[Handwritten signature]
23-I-70 /MIC

375976