

20-5-76

414364

7 AB

Int. Cl.².

C07 F/A61K

414364

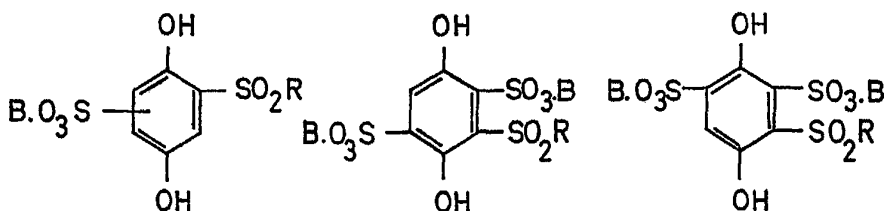
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS DEL DOCTOR ESTEVE, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida Virgen de Montserrat, 221, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SULFONAS DERIVADAS DE LOS ÁCIDOS 2,5-DIHIIDROXIBENCENOMONOSULFÓNICO Y 2,5-DIHIIDROXIBENCENODISULFÓNICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de sales de sulfonas derivadas de los ácidos 2,5-dihidroxibencenomonosulfónico y 2,5-dihidroxibencenodisulfónico. Estos compuestos tienen la fórmula general:



I

II

III

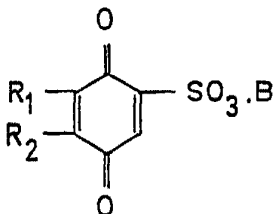
414364 - 7



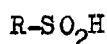
- en la que R es un radical arilo, alcanoarilo o arilalcano y B representa un catión de metal alcalino, de metal alcalinotérreo, de amoníaco o de amina no sustituida o sustituida, por ejemplo alcanolaminas, alcoholaminas y arilaminas, aminas cíclicas, etc. Los compuestos de la fórmula general I, II y III poseen propiedades farmacológicas muy interesantes como hemostáticos, como protectores de la fragilidad capilar y exhiben un potente efecto hipocolesterolemiante, hipotriglicidemiante e hipolipidemiante.
- 5.
10. Se determina la actividad "in vivo" para la acción hemostática mediante el método de ROSKAM modificado por LAPORTE, en la oreja del conejo, y para la acción protectora sobre los capilares, por el método de BEACH y STEINETS. El índice terapéutico (Relación entre la DL_{50} y la DE_{50}) es muy favorable dada su gran actividad y su escasa toxicidad.
- 15.
20. El colesterol ha sido determinado según LIEBERMANN y BURCHARD los lípidos totales según H. ZOLLNER y K. KIRSH (Z. ges.exp.Med. 135 545 (1962) y los triglicéridos han sido determinados por densitometría tras extracción del plasma según el método de FOLCH, J. Biol. Chem. 226, 497 (1957) y separación por cromatografía en capa fina.
25. El procedimiento para la obtención de los compuestos de las fórmulas generales I, II y III de sus sales, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una sal del ácido quinona mono o disulfónico de fórmula:

414364

7 AB



con un ácido de fórmula:



en la que R_1 es H, R_2 puede ser H o bien $-SO_3B$, y en la que cuando R_1 es $-SO_3B$, R_2 es H. R tiene el significado expuesto anteriormente.

5. La obtención de las quinonas utilizadas como punto de partida se efectúa tratando las correspondientes hidroquinonas con sustancias oxidantes, en particular el ácido nítrico en medio acuoso o alcohólico, tal como se describe más adelante.

10. El presente procedimiento se funda en la reacción de HINSBERG de formación de sulfonas por adición de ácidos sulfínicos a quinonas. En el presente procedimiento se utilizan por vez primera ácidos quinonsulfónicos que, por reacción con el ácido sulfínico sustituido producen sulfonas de ácidos hidroquinonsulfónicos de los cuales no conocemos la existencia, hasta la fecha, en la literatura científica consultada.

15. La reacción se efectúa preferentemente en medio acuoso o hidroalcohólico y, en general, se emplea una sal de metal alcalino del ácido quinonsulfónico. Se logra de esta manera trabajar en medio homogéneo obteniéndose con facilidad la sal del metal alcalino de la sulfona del ácido hidroquinonsulfónico. La gran estabilidad y solubili-

20.

414364-7 ABR 1951



dad en agua del producto obtenido permite separarlo de la solución, previamente decolorada con carbón activo, por evaporación hasta sequedad, empleando de preferencia la destilación en vacío.

5. El residuo obtenido se trata con etanol y el producto deseado precipita en forma de polvo blanco.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

E J E M P L O 1.

10. Obtención de la 2,5-dihidroxi-3,6-disulfo-4'-metildifenilsulfona.

Sal potásica:

15. En un matraz de Erlenmeyer de 250 ml se coloca una suspensión de 11 g de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de agua. Se añade a esta suspensión 25 g de p-quinona-2,5-disulfonato de potasio y se mantiene la agitación durante 4 horas. Se evapora el agua al vacío y el aceite resultante se vierte sobre 200 ml de etanol. Se forma un precipitado que se recoge en un filtro donde se lava con etanol y éter. Se obtienen 29 g de la sal potásica de la 2,5-dihidroxi-3,6-disulfo-4'-metildifenilsulfona.

20. El espectro infrarrojo obtenido en pastilla de KBr presenta los máximos a las siguientes frecuencias:

1410, 1220, 1150, 1020 y 655 cm^{-1}

25. E J E M P L O 2.

2,5-dihidroxi-4-sulfo-4'-metildifenilsulfona

Sal sódica:

En un vaso de precipitados de 3 litros provisto

414364



- de fuerte agitación mecánica, se suspenden 160 g de ácido p-toluensulfínico en 1000 ml de agua; se añaden poco a poco 208 g de quinonsulfonato de sodio, manteniéndose la agitación durante cuatro horas. Seguidamente, se elimina el agua por evaporación al vacío y se trata el residuo con etanol, recogiendo en un filtro el precipitado donde se lava con etanol y éter etílico. Se obtienen 277 g de la sal sódica de la 2,5-dihidroxi-4-sulfo-4'-metildifenilsulfona.
- 5.
10. El espectro infrarrojo obtenido en pastilla de KBr da los siguientes máximos a las frecuencias anotadas: 3220, 1425, 1225, 1200, 1120, 1040, 890 y 670 cm^{-1}
- E J E M P L O 3.
- 2,5-dihidroxi-4,6-disulfo-4'-metildifenilsulfona
15. Sal potásica:
- En un vaso de precipitados de 500 ml provisto de fuerte agitación mecánica, se suspenden 22 g de ácido p-toluenosulfínico en 200 ml de agua y se adicionan, poco a poco, 50 g de p-quinona-2,6-disulfonato potásico. Se mantiene la agitación durante 5 horas y seguidamente se evapora el agua a presión reducida. Se trata el producto resultante con etanol y éter etílico y se obtienen 60 g de la sal de potasio de la 2,5-dihidroxi-4,6-disulfo-4'-metildifenilsulfona. El espectro infrarrojo registrado en pastilla de KBr, presenta los máximos a las frecuencias siguientes:
- 20.
25. 3440, 3220, 1415, 1220, 1200, 1090, 1040, 890, 820, 705 y 660 cm^{-1}

414364

7 ABR 1971



Los productos de partida utilizados en estos ejemplos se pueden obtener como sigue:

Quinonasulfonato potásico:

5. En un vaso de precipitados de 2 litros provisto de agitación mecánica se introducen: 90 g de ácido nítrico concentrado y 90 ml de alcohol etílico absoluto. Se añade poco a poco 400 g de 2,5-dihidroxibenceno sulfonato sódico, añadiendo ocasionalmente más etanol en tanto que la reacción lo requiera, hasta un total de 300 ml.
10. La agitación se continúa durante media hora, después de la cual se recoge el precipitado formado sobre un filtro y se lava con etanol y éter etílico. Se obtienen así 260 g de p-quinona sulfonato sódico.

Quinonadisulfonato potásico:

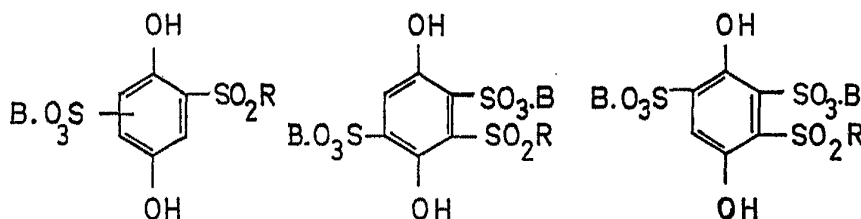
15. Se colocan en un vaso de precipitados de 100 ml, 20 ml de ácido nítrico concentrado y 20 ml de agua. Se añade por pequeñas porciones 30 g de 2,5-dihidroxibenzenodisulfonato de potasio y se agita durante media hora aproximadamente. Se filtra y se lava el sólido formado con etanol y éter. Se obtienen así 25 g de p-quinonadisulfonato potásico.
- 20.



NOTA

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la preparación de sulfonas derivadas de los ácidos 2,5-dihidroxibencenomonosulfónico y 2,5-dihidroxibencenodisulfónico, de fórmula general:
- 5.

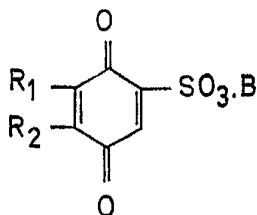


I

II

III

- en los que R es un radical arilo, alcancarilo o arilalcano y B representa un catión de metal alcalino, de metal alcalino-térreo, de amoníaco o de amina no substituída o substituída, de cadena abierta o cíclica, que consiste esencialmente en hacer reaccionar una quinona de fórmula:
- 10.



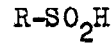
Handwritten signature

7 ABR 1973



414364

en la que R_1 es H, R_2 puede ser H o bien $-SO_3 \cdot B$ y que cuando R_1 es $-SO_3 \cdot B$, R_2 es H, con un ácido sulfínico de fórmula:



5. en la que R tiene el mismo significado descrito anteriormente.

10. 2. Procedimiento para la preparación de sulfonas derivadas de los ácidos, 2,5-dihidroxibencenomonosulfónico y 2,5-dihidroxibencenodisulfónico, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho que se emplean en la reacción disolventes polares, de preferencia agua o mezclas de agua y alcohol.

3. Procedimiento para la preparación de sulfonas derivadas de los ácidos 2,5-dihidroxibencenomonosulfónico y 2,5-dihidroxibencenodisulfónico.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 7 de abril de 1973

LABORATORIOS DEL DOCTOR ESTEVE, S.A.

p.a.

I. PONTI

p.p.