

415380



F.C. 8-XI-75

Nº 415.380

Int. Cl.: C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SANDOZ AG

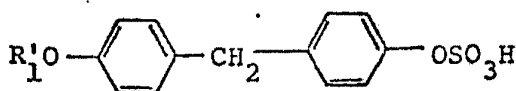
Domicilio: CH-4002 BASLE, Suiza.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION  
DE DERIVADOS DE BIS-(4-HIDROXIFENIL)METANO.

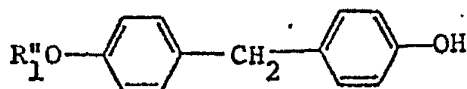
Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense  
Nº 258.787 del 1 de Junio de 1.972.

Esta invención proporciona particularmente un procedimiento  
para la producción de derivados de bis-(4-hidroxifenil)metano de  
fórmula I.

NO SEP



en donde  $\text{R}'_1$  es bencilo o  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  
 sulfonator un compuesto de fórmula II,



en donde  $\text{R}''_1$  es bencilo o hidrógeno,  
 con un compuesto de fórmula III,



5

en donde X es cloro o bromo,

en presencia de una base y a una temperatura desde  
 -50 hasta +30°C.

10

Entre las bases adecuadas para usarse en el procedimiento se incluyen las bases inorgánicas, tales como carbonato o hidróxido de sodio, y las bases orgánicas, tales como una amina terciaria, p.ej. piridina, trietilamina o dimetilanilina, preferentemente una amina terciaria. El procedimiento puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un hidrocarburo,

15

p.ej. hexano, benceno o tolueno, dimetilformamida o dimetilacetamida, o, preferentemente, disulfuro de carbono. Alternativamente, al emplearse como base una amina terciaria, puede usarse convenientemente un exceso de la misma para proporcionar un medio de reacción. El procedimiento se

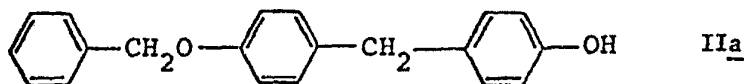


efectúa preferentemente a una temperatura desde  $-10$  hasta  $+10^{\circ}\text{C}$ ,  
y los tiempos de reacción convenientes pueden variar, p.ej.,  
desde 30 minutos hasta 2 horas. Cualquier ion haluro liberado  
durante la reacción puede separarse mediante las técnicas con-  
5 vencionales, p.ej. mediante tratamiento con hidróxido de bario.  
Naturalmente, cuando se desea obtener un compuesto  $\text{Ia}$  en donde  
 $\text{R}'_1$  es  $-\text{SO}_3\text{H}$ , deberá usarse un compuesto  $\text{II}$  en donde  $\text{R}''_1$  es hidrógeno.

Los compuestos resultantes de fórmula  $\text{I}$  pueden aislarse  
y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario  
10 pueden convertirse en formas de sal, p.ej. aquellos compuestos  
que tienen cationes de metal alcalino o de metal alcalinotérreo,  
tales como cationes de sodio, de potasio, de calcio y de magnesio,  
en la forma convencional, p.ej. disolviendo el éster en un disolvente  
adecuado, p.ej. agua o un alcohol inferior tal como metanol o  
15 etanol, o mezclas de los mismos, y tratando la solución con un  
óxido o hidróxido del catión deseado. Asimismo, las formas de sal  
pueden convertirse en los ésteres libres en la forma convencional,  
p.ej. mediante tratamiento con un ácido, p.ej. ácido sulfúrico o  
clorhídrico, en un disolvente similar.

20 Los compuestos de fórmula  $\text{I}$  y las formas de sal de los  
mismos también forman hidratos en la forma convencional.

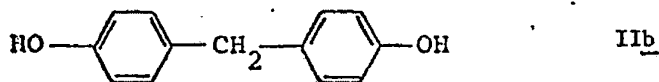
El compuesto de fórmula  $\text{IIa}$





415380

es nuevo y puede producirse reaccionando un compuesto de fórmula I**ib**



con un compuesto de fórmula IV,



en donde X tiene el significado arriba indicado,

5 en presencia de un catalizador de metal alcalino.

Los catalizadores de metal alcalino adecuados incluyen los metales alcalinos, p.ej. sodio o potasio, los hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o de potasio, y las sales de metal alcalino tal como el carbonato de potasio, de preferencia hidruro de sodio o de potasio.

10

El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. dimetilformamida o dimetilacetamida, un éter tal como tetrahidrofurano o, cuando se usa como catalizador un carbonato de metal alcalino, acetona. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura desde 20 hasta 150°C, preferentemente a temperatura ambiente cuando se emplea como catalizador un metal alcalino o hidruro del mismo, o a la temperatura de reflujo del medio de reacción cuando se emplea como catalizador un carbonato de metal alcalino, y los tiempos de reacción adecuados pueden ser, p.ej., por lo menos

15

20

415380

600-6499

120 SEP 1971



30 minutos. El procedimiento puede conducir a una mezcla del compuesto IIa deseado y el éter dibencílico.

5 El compuesto de fórmula IIa puede aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario el compuesto hidroxí IIa libre puede convertirse en sales, p.ej. sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, particularmente de sodio o de potasio, en la forma convencional, y viceversa.

10 Los compuestos de fórmulas IIb, III y IV son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de materiales disponibles.

15 Los compuestos de fórmula I poseen una actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad hipolipidémica, demostrada por el descenso de los niveles de colesteroína y de triglicérido en machos de ratas Wistar, albinas, con un peso inicial de 110 a 130 g. Las ratas se mantienen a la dieta de laboratorio libre de drogas durante 7 días y luego se dividen en grupos de 8 a 10 animales. A cada grupo, con excepción del grupo de control, se le aplican oralmente 30 mg/kg de peso del cuerpo por día del compuesto durante 6 días. Al final de este período, 20 los animales se anestesian con hexobarbital sódico y se les toma sangre de las arterias carótidas. Se recogen muestras de suero o de plasma y se añade 1,0 cc de suero a 9,0 cc de isopropanol redestilado. Se añaden dos tazas del autoanalizador llenas de una mezcla de hidróxido de ceolita y cobre y reactivo de Lloyd 25 (G.Kersler y H.Lederer, Technicon Symposium, 345-347,



Madiad Inc., New York 1965), y la mezcla se sacude durante 1 hora. Los niveles de colessterina y de triglicérido se determinan simultáneamente en la misma muestra mediante los métodos Technicon N 24A (colessterina) y N-78 (triglicérido). Luego se computan los niveles de colessterina de promedio totales en el suero y se expresa la actividad hipocolessterinémica como descenso en los niveles de colessterina en forma de porcentaje del nivel de control. El cambio en los niveles de triglicérido en el suero inducido por la droga se computa como porcentaje de los niveles de triglicérido de control. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes hipolipidémicos, p.ej. en el tratamiento de lípidemia.

Una dosificación diaria adecuada indicada es de 150 a 2000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de 37,5 a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos pueden aplicarse como ésteres libres, en formas de sales farmacéuticamente aceptables, tales como las arriba mencionadas, o en formas de hidratos. Pueden mezclarse con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables usuales y aplicarse, p.ej., en forma de tabletas o cápsulas.

El compuesto de fórmula I preferido es el diéster de ácido bis-(4-hidroxifenil)metano-sulfúrico, convenientemente en forma de sal sódica.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

415380

- 7 -



600-6499

SEP 1978

EJEMPLO 1: Diéster de ácido bis-(4-hidroxifenil)metano-sulfúrico

Una solución de 37,5 g de dietilanilina en 30 cc de disulfuro de carbono se agita mecánicamente y se enfría hasta -10°C. A la solución se le añaden por gotas 12,5 g de ácido cloro-sulfónico mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Luego se añaden 10 g de bis-(4-hidroxifenil)metano en 35 cc de disulfuro de carbono. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se vierte, con agitación, en una solución de 8,25 g de hidróxido de sodio y 3,75 g de hidróxido de bario hidratado en 300 cc de agua. Después de la extracción con benceno, se evapora la fase acuosa y se obtiene el producto, diéster de ácido bis-(4-hidroxifenil)metano-sulfúrico, en forma de sal sódica, la que se recristaliza de etanol/agua. P.F. > 210°C (descomp.).

EJEMPLO 2: Sulfato de  $\alpha$ -(p-benciloxifenil)-p-cresol

a)  $\alpha$ -(p-benciloxifenil)-p-cresol

A una suspensión agitada de 3,36 g de hidruro de sodio (en aceite mineral) en 50 cc de dimetilformamida se añade, por gotas y a temperatura ambiente, una solución de 15 g de bis-(p-hidroxifenil)metano en 50 cc de dimetilformamida. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden, por gotas, 10 g de cloruro de bencilo, y se continúa agitando a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se trata el residuo



con 100 cc de agua y se extrae 2 veces con éter dietílico. Los extractos de éter se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporan hasta sequedad, y el aceite resultante se disuelve en etanol caliente. El bis-(p-benciloxifenil)metano, 5 P.F. 109,5-110°C, cristaliza al enfriar y se recoge mediante filtración. Los licores madre se evaporan hasta sequedad y el producto de monoaddición cristalino se obtiene mediante cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo. Después de la separación, se recrystaliza el éter monobencílico de éter isopropílico. 10 P.F. 95-96°C.

b) Sulfato de  $\alpha$ -(p-benciloxifenil)-p-cresol

Una solución de 21,0 g de dietilanilina en 7 cc de disulfuro de carbono se agita mecánicamente y se enfría hasta -10°C. A la solución se le añaden, por gotas, 8,2 g de ácido 15 clorosulfónico, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Luego se añaden 20 g de  $\alpha$ -(p-benciloxifenil)-p-cresol en 7 cc de disulfuro de carbono y la mezcla se agita durante 1 hora. El disulfuro se separa mediante destilación a presión reducida, y el residuo se añade a una solución de hidróxido de sodio (11,2 g) 20 e hidróxido de bario hidratado (3,0 g) en 300 cc de agua con sacudimiento enérgico. El precipitado blanco que se forma se recoge mediante filtración y el producto, sulfato de  $\alpha$ -(p-benciloxifenil)-p-cresol, en forma de sal sódica, se recrystaliza 2 veces de etanol. P.F. > 220°C (descomp.).



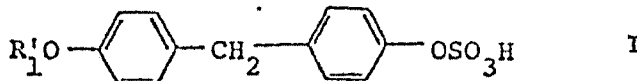
415380

NOVEDAD de la INVENCION

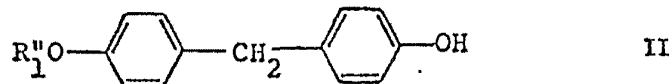
Habiendo descrito el invento se considera como una novedad y, por lo tanto, reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

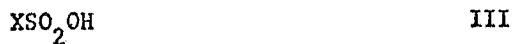
1. Un procedimiento para la producción de derivados de bis-(4-hidroxifenil)metano de fórmula I,



en donde  $\text{R}'_1$  es bencilo o  $-\text{SO}_3\text{H}$ , caracterizado porque comprende sulfonator un compuesto de fórmula II,



en donde  $\text{R}''_1$  es bencilo o hidrógeno, con un compuesto de fórmula III,



5

en donde X es cloro o bromo, en presencia de una base y a una temperatura desde  $-50$  hasta  $+30^\circ\text{C}$ , convenientemente en un disolvente orgánico inerte.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE BIS-(4-HIDROXIFENIL)METANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 mayo de 1.973  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

3700/HU/RH