

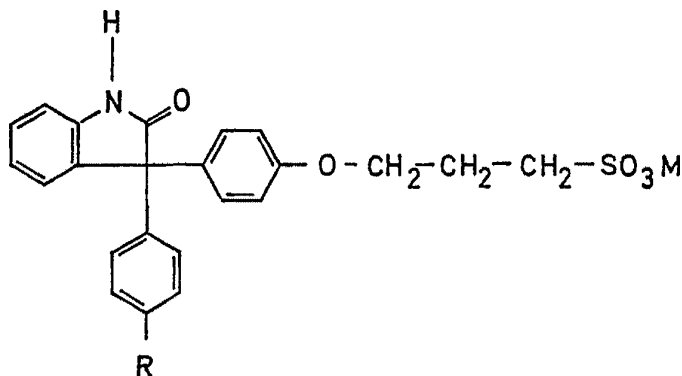
PATENTE
DE
INVENCION

2262

a favor de LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida de la Virgen de Montserrat, 221, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ÉTERES Y ÉSTERES DE LA 3,3-DIFENOL-2-INDOLINONA".

ANULADO
MEMORIA DESCRIPTIVA
LA CONSULTA
PROHIBIDA DE COPIAS
Y REPRODUCCIONES.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, de fórmula general:





en la que el sustituyente R puede ser hidroxí, acetoxi y sulfopropoxi y el sustituyente M, metales alcalinos o alcalinotérreos.

5. Los compuestos de la invención son útiles en el dominio farmacéutico.

En particular las sales de sodio de los dos compuestos de la fórmula general en la cual R es un radical hidroxí o acetoxi, presentan propiedades farmacológicas interesantes.

10. El 3,3-difenol-2-indolinona es conocido como un potente laxante pero que presenta sin embargo el grave inconveniente de ser irritante para la mucosa gastro-intestinal.

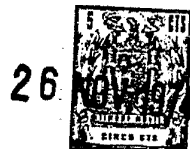
15. Los dos compuestos precitados permiten precisamente evitar este inconveniente, dado que poseen propiedades laxantes completas sin provocar irritación alguna de la mucosa gastro-intestinal.

Parece que se puede atribuir esta ausencia de irritación a la eterificación de un grupo hidroxí, de la 3,3-difenol-2-indolinona, evitando así toda posibilidad de quelación entre los dos grupos hidroxí de una misma molécula.

20. Los derivados de la invención para los que R representa un radical hidroxí o sulfopropoxi pueden ser obtenidos directamente eterificando respectivamente uno o los dos grupos hidroxí de la 3,3-difenol-2-indolinona en medio de la 1,3-propansultona.

25. Esta eterificación conduce generalmente a la formación simultánea del monoéter y del diéter.

Se ha podido señalar, sin embargo, que cuando la proporción molar de la 3,3-difenol-2-indolinona en relación



a la 1,3-propansultona es de 2:1, el rendimiento de la eteri-
ficación es del 88%. La cantidad de dieter obtenido es enton-
ces prácticamente nula. El monoeter obtenido de esta forma es
soluble en el agua, lo que lo hace muy interesante desde el
punto de vista galénico.

5.

El compuesto de la invención para el que R represen-
ta un radical acetoxi puede ser obtenido a partir del deriva-
do monoéter sometiéndolo a la acción del anhídrido acético y
catalizando la reacción con el ácido sulfúrico o bien con el
acetato de sodio anhidro.

10.

La preparación de los derivados monoéter y diéter
de la invención se hace en presencia de solventes hidroxila-
dos como el metanol, el etanol, el isopropanol, etc. Sin em-
bargo, se ha constatado que el metanol era el solvente más a-
propiado.

15.

La preparación de las sales de sodio de estos dos
derivados de la invención se efectúa conforme a las reacciones
precitadas en presencia de metilato de sodio como agente de
condensación.

20.

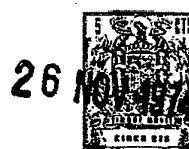
La preparación de algunos de los compuestos preferi-
dos de la presente invención se describirá en los ejemplos si-
guientes, quedando bien entendido que estos ejemplos son pu-
ramente ilustrativos y no limitativos de la invención.

EJEMPLO 1.

25.

Sal de sodio de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-(w-sulfo-
propoxi)fenil)-2-indolinona.

Se añade una solución de 1,08 g (0,02 moles) de me-
tilato de sodio en 15 ml de metanol a una solución de 12,8 g



- (0,04 moles) de 3,3-difenol-2-indolinona en 50 ml de metanol. Se agita durante 2 horas en el baño de hielo. A continuación se añade 2,7 g (0,022 moles) de 1,3-propansultona y se mantiene la agitación durante 12 horas. Se elimina el metanol, se suspende el sólido obtenido en una mezcla metanol-éter (1:2) y se agita durante 1 hora. Se filtra y se lava dos veces con el éter seco. Se obtienen 9,2 g de derivado monoéter bajo la forma de sal de sodio de punto de fusión superior a 300°C. El espectro infrarrojo registrado en pastilla de KBr da los máximos a las siguientes frecuencias: 3.490, 3.210, 1.715, 1.230, 1.040, 820 y 720 cm⁻¹.

EJEMPLO 2.

Sal de sodio de la 3-(p-acetoxifenil)-3-(p-(ω-sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.

15. Se trata 1,0 g (0,002 moles) de la sal de sodio de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-(ω-sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona, con 10 ml de anhídrido acético y una gota de ácido sulfúrico durante 36 horas a temperatura ambiente con agitación y a continuación se evapora a sequedad. Se recoge el precipitado por filtración, se le recristaliza en el etanol-éter y se obtiene 1,0 g de un producto de punto de fusión 185°C. El espectro infrarrojo registrado en pastilla de KBr da los máximos a las frecuencias siguientes: 3.410, 1.760, 1.715, 1.610, 1.500, 1.200, 1.050 y 750 cm⁻¹.

25. EJEMPLO 3.

Sal de sodio de la 3,3-bis-(p-(ω-sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.

Se añade una solución de 4,32 g (0,08 moles) de me-

26 NOV



- tilato de sodio en 40 ml de metanol a una solución de 12,8 g (0,04 moles) de 3,3-difenol-2-indolinona en 50 ml de metanol. Se agita durante 2 horas en un baño de hielo. Se añade a continuación 10,8 g (0,088 moles) de 1,3-propansultona y se mantiene la agitación durante 12 horas. Se elimina el metanol y se suspende el sólido obtenido en el éter. Se filtra, se seca en la estufa y se obtienen 21,3 g de derivado diéter bajo forma de sal de disodio de punto de fusión superior a 300°C. El espectro infrarrojo registrado en pastilla de KBr da unos máximos a las siguientes frecuencias: 3.420, 2.970, 1.705, 1.610, 1.505, 1.470, 1.175, 1.040, 820 y 740 cm^{-1} .
- 15.
- 10.

A continuación se exponen las propiedades farmacodinámicas de la sal sódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona (ejemplo 1) y de la sal sódica de la 3-(p-acetoxifenil)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona (ejemplo 2):

15.

1) Toxicidad aguda en el ratón.

Para determinar la toxicidad aguda, hemos utilizado ratones albinos de los dos sexos con un peso comprendido entre 20 y 25 g. El compuesto activo fue administrado por vía oral, disuelto en una solución de goma arábica al 10%, de forma que el volumen administrado sea 35 ml/kg de peso. Hemos utilizado diferentes dosis y hemos observado la mortalidad al cabo de las 72 horas. Hemos calculado la DL-50 y sus límites fiduciales por el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap., 96, 99, 1949).


20.

25.

2) Determinación de la actividad laxante.

Las experiencias se efectuaron en ratas Sprague-Dawley de un peso comprendido entre 120 y 200 g. Los animales se

26 NOV 1976



colocaron en cajas individuales en policarbonato o bien en cajas metálicas provistas de un enrejado en su parte inferior para dejar paso a los excrementos. Las experiencias se realizaron en una habitación cuya temperatura se mantuvo constante a $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Para estudiar la acción laxante, utilizamos fundamentalmente tres procedimientos:

5.

5. Para estudiar la acción laxante, utilizamos fundamentalmente tres procedimientos:

a) Producción de diarreas en un intervalo de 24 horas.

10. El procedimiento utilizado ha sido descrito por Schmidt y Seeger (Arzneim, Forsch., 6, 22, 1956). Las ratas son sometidas a ayuno durante las 24 horas que preceden a la experiencia aunque pudiendo beber agua a voluntad. Se les administró el producto por vía oral disuelto en una solución de goma arábiga al 10%, de manera que el volumen administrado sea de 10 ml/kg. Se coloca cada rata en una caja metálica individual provista en su parte inferior de una plancha recubierta de papel de filtro blanco. Se ponen 10 g de alimento y agua "ad libitum". Se observan los excrementos al cabo de 24 horas. Se considera que una rata presenta diarreas cuando los excrementos son amorfos y líquidos. Se expresan los resultados en porcentajes de ratas que presentan diarreas a una dosis determinada. La DE-50 se calcula por el método de Lichfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther., 96, 99, 1949).

15.

20.

b) Tiempo de evacuación.

25.

Se utiliza una prueba similar a la descrita por Hakental y col. (Arzneim. Forsch. 13, 657, 1963). Las ratas se mantienen en ayuno durante las 24 horas que preceden a la experiencia. Se administra el producto disuelto en una solución



de goma arábica al 10% a diferentes dosis y una hora después, se administra 10 ml/kg de una solución al 0,5% de pamoato de pirvinium, colorante rojo no absorbido por las ratas. Se determina el porcentaje de animales que eliminan excrementos de color rojo en un tiempo dado con dosis variables o bien con una dosis fija de producto y el tiempo necesario para que el 50% de los animales eliminen excrementos de color rojo.

5.

c) Duración del efecto laxante.

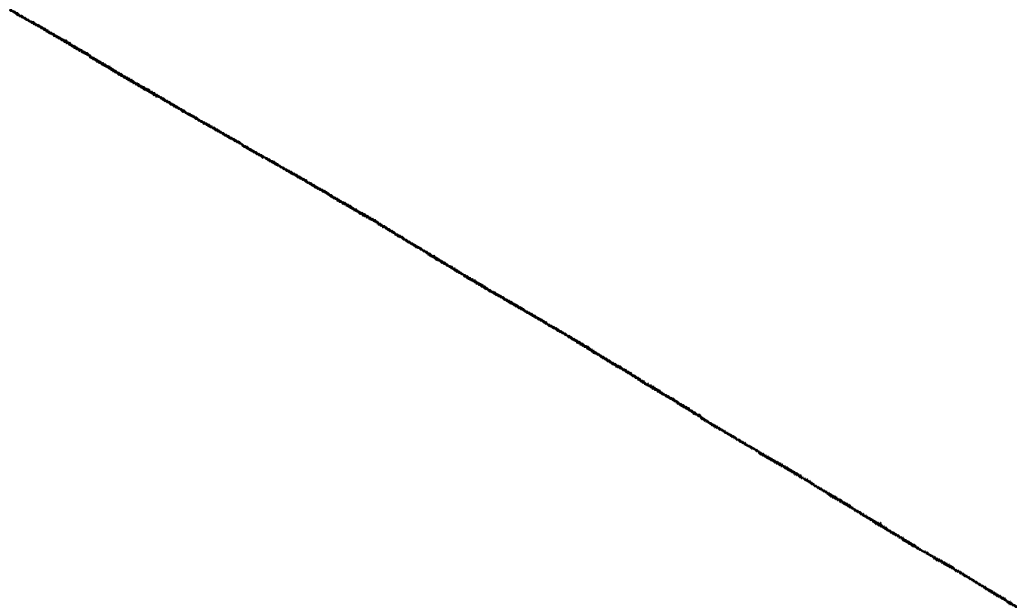
10.

Se administran 100 micromoles/kg del producto por vía oral. Se colocan los animales en cajas individuales con el alimento y el agua. Se observa si los excrementos son amorfos o líquidos. Este procedimiento ha sido descrito por Palan y cols. (Arch. Int. Pharmacodyn., 164, 356, 1966).

Resultados.

15.

Los resultados de la toxicidad aguda y de las diferentes pruebas de actividad farmacológica se exponen en la Tabla siguiente:



26 NOV 1972



Ensayos farmacodinámicos	Sal de sodio de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.	Sal de sodio de la 3-(p-acetoxifenil)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.
DL ₅₀	16,7 milimoles/kg (13,4 - 20,9)	12,5 milimoles/kg (9,3 - 15,7)
DE ₅₀ en 24 horas	2,6 micromoles/kg (2,0 - 3,38)	3,1 micromoles/kg (2,50 - 3,68)
Tiempo de evacuación	3 horas 45 minutos	4 horas 25 minutos
Duración del efecto laxante	24 horas	24 horas

La dosis humana propuesta es de 2 a 10 mg por día.

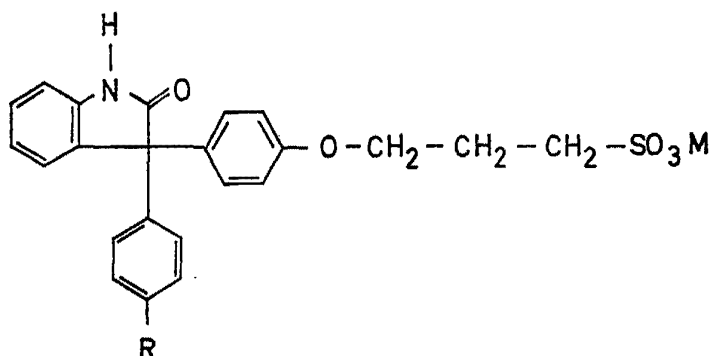
- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, de fórmula general:

ps



en donde el sustituyente R puede ser hidroxilo, acetoxi y sulfopropoxi y el sustituyente M, metales alcalinos o alcalinotérreos, principalmente el sodio, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la 3,3-difenol-2-indolinona con la

5. 1,3-propansulfona, en presencia de un catalizador y de un disolvente hidroxilado.

2. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el disolvente hidroxilado es el metanol.

10.

3. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el catalizador es el metilato de sodio.

4. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según la reivindicación 1, para la obtención de la sal sódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.

15.

5. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según la reivindicación 1

20. *BS*



para la obtención de la sal sódica de la 3-(p-acetoxi)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.

5. 6. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según la reivindicación 1 para la obtención de la sal sódica de la 3,3-bis-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona.

10. 7. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de que para la obtención de la sal sódica de la 3,3-bis-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona, se hace reaccionar la sal sódica de la 3-(p-hidroxifenil)-3-(p-(ω -sulfopropoxi)fenil)-2-indolinona con un reactivo acilante.

15. 8. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona, según las reivindicaciones 1, 5 y 7, caracterizado por el hecho de que el reactivo acilante es el anhídrido acético.

9. Procedimiento de obtención de éteres y ésteres de la 3,3-difenol-2-indolinona.

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

Barcelona, 26 de noviembre de 1974

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

p. a.

I. PONTI

p. p.

pey