



265738

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 14 de Marzo de 1961, con el número 265.738

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de A/S APOTHEKERNES LABORATORIUM FOR SPECIAL-
PRAEPARATER, entidad noruega, establecida en Harbitzal-
leen 3, Skøyen, Noruega, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DINITRATO
DE ALCOHILENO DIOL".

Este invento se refiere a esteres del ácido
nitríco.

El trinitrato de glicerilo (nitroglicerina),
administrado por vía parenteral, se ha utilizado duran-
5 te mucho tiempo en el tratamiento de la angina de pecho,
pero su acción es de muy corta duración, ya que se des-
compone rápidamente en el hígado. Por el mismo motivo,
la nitroglicerina es relativamente ineficaz cuando se
administra por vía oral, ya que entonces debe pasar a
10 través del hígado para alcanzar la circulación sanguínea.

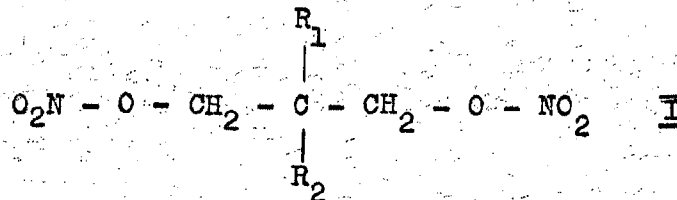
265738



general. Por consiguiente, la nitroglicerina solamente se administra en el momento de un ataque de angina de pecho, ordinariamente en forma de tabletas para chupar, (véase Sollman, A Manual of Pharmacology p. 631).

5 Se han utilizado también otros esteres del ácido nítrico, por ejemplo, el hexanitrate de manita, tetranitrate de eritrita, tetranitrate de pentaeritrita y el difosfato del trinitrate de trietanolamina, en el tratamiento de la angina de pecho, pero estos compuestos se
10 absorben lentamente por la región gastrointestinal y se descomponen en forma relativamente rápida en el hígado. Los resultados clínicos obtenidos con estos compuestos han indicado que son de un valor dudoso.

15 Se ha descubierto ahora que los esteres del ácido nítrico de la fórmula general:



20 en la que R_1 y R_2 representan cada uno un grupo alcoholo y, en conjunto, contienen de 3 a 10 átomos de carbono, son absorbidos por la región gastrointestinal tan fácilmente como la nitroglicerina pero se descomponen mucho menos fácilmente, por ejemplo, en el hígado. Además,
25 los compuestos de la fórmula I no producen efectos secundarios desagradables, como el dolor de cabeza que acompaña ordinariamente al empleo de la nitroglicerina, aun cuando se administre a razón de 4 mg. tres veces al día.

30 La estabilidad superior del dinitrate de 2-me-

265738



til-2-n-propil-1,3-propanodiol, que es uno de los compuestos preferidos del invento en comparación con la nitroglicerina, se indica mediante los ensayos siguientes.

5 1) La nitroglicerina y el dinitrato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol (1 mg por litro) se dejaron estar en KOH alcohólica n/2 a temperatura ambiente. Después de este reposo, se tomaron muestras y se determinó el nitrito formado por saponificación alcalina de los esteres del ácido nítrico. De este modo, puede calcularse el porcentaje de descomposición.

Descomposición (%)

	<u>Nitroglicerina</u>	<u>Dinitrato de 2-metil-2-n-propil 1,3-propanodiol.</u>
1 hora	70%	0%
15 4,5 horas	100%	0%

2) La nitroglicerina y el dinitrato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol (65 mg. por ml.) se dejaron estar a 37° C mezclados con un homogenizado de hígado de cerdo en un amortiguador de borato a pH 7,8. Después del reposo, se tomaron muestras con objeto de determinar el nitrito formado mediante la descomposición enzimática de los esteres del ácido nítrico.

Descomposición (%)

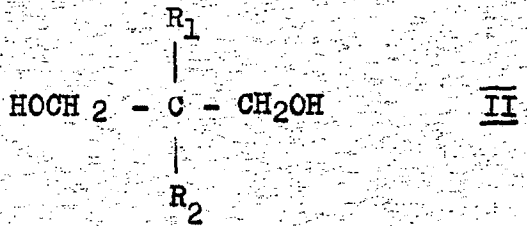
	<u>Nitroglicerina</u>	<u>Dinitrato de 2-metil-2-n-propil 1,3-propanodiol</u>
25 15 minutos	10,9%	0%
30 minutos	13,6 %	0%
1 hora	21 %	3,3%
1,5 horas	27 %	3,3%
2 horas	34 %	3,3%

30 El dinitrato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol ha pre



sentado en ensayos clínicos resultados que corresponden a los ensayos de estabilidad.

De acuerdo con uno de los aspectos del invento, los compuestos de la formula I se preparan haciendo reaccio
 5 nal un diol de la fórmula general:



10

en la que R₁ y R₂ tienen el significado indicado anterior-
 mente, con un agente nitrante. El agente nitrante es, de
 preferencia, ácido nítrico mezclado con ácido sulfúrico
 concentrado, como agente de retención del agua. Se utili-
 15 zan, por lo menos, 2 moles de ácido nítrico por mol de diol,
 y es conveniente emplear ácido nítrico concentrado mezcla-
 do con un volúmen igual de ácido sulfúrico concentrado.
 Otro agente nitrante utilizable es una mezcla de ácido ní-
 trico concentrado y anhídrido acético y, en este caso tam-
 20 bién, deben utilizarse por lo menos dos moles de ácido ní-
 trico por mol de diol. Durante la esterificación, la mez-
 cla de reacción se enfría preferentemente con objeto de
 eliminar el calor liberado en la reacción.

20

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

25

EJEMPLO I

2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol (475 g) se
 añadió lentamente, durante una hora, a una mezcla de áci-
 do nítrico concentrado (1080 ml) y ácido sulfúrico concen-
 trado (1080 ml), con agitación y enfriamiento con agua/
 30 hielo, manteniéndose la temperatura por debajo de 6° C.

30



26513

Al cabo de otras 3 horas con enfriamiento de agua/hielo, se separó la capa de aceite, se agregó sobre un litro de eter, aproximadamente, se lavó con agua-hielo (3 x 250 ml.), solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo (2 x 150 ml) y, de nuevo, con agua-hielo (2 x 100 ml.). La solución etérea se seco sobre Na_2SO_4 y se mantuvo fría.

Rendimiento: 1150 ml de solución etérea que contenían 710 g, es decir, 89% de rendimiento, de dinitrato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol.

una muestra destilada en vacío no dió fracción de cabeza ni de cola y tenía un p.e./0,2 mm: 66-67° C.

Análisis: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 37,84; H, 6,35
Encontrado: C, 37,83; H, 6,49

El ester del ácido nítrico no produjo explosión en pequeñas cantidades al chocar sobre una base caliente a 80° C ni al dejarlo caer sobre una placa ardiende. 0,5 g del ester produjeron deflagración suave por calefacción hasta su punto de ebullición en un tubo de ensayo.

EJEMPLO II

Utilizando las mismas proporciones molares y condiciones que en el ejemplo I, se preparó el dinitrato de 2,2-dietil-1,3-propanodiol a partir de 2,2-dietil-1,3-propanodiol; tenía p.e./0,4 mm: 78° C.

Análisis: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 37,84; H, 6,35
Encontrado: C, 37,84; H, 6,51

EJEMPLO III

Utilizando las mismas proporciones molares y

265738



5 administran ordinariamente por vía oral, especialmente cuando se utilizan en el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, en el que, evidentemente, es conveniente que el paciente se administre la droga a sí mismo.

10 Las composiciones para la administración oral pueden estar en cualquier forma usual, pero, de preferencia, son tabletas, cápsulas o soluciones. Pueden contener cualquiera de los diluyentes utilizados ordinariamente, excipientes, aglutinantes, o agentes que comuniquen sabor o edulcorantes.

15 La dosis ordinaria de un compuesto del invento es del orden de 4 mg y, en consecuencia, el tamaño de las tabletas y la proporción del constituyente activo en las mismas debe decidirse teniendo esto en cuenta. 200 mg es un peso apropiado para la tableta.

20 Los excipientes utilizados para la fabricación de tabletas pueden ser del tipo ordinario y materiales apropiados se indican en los ejemplos que se dan a continuación.

25 Para la preparación de soluciones de los compuestos de fórmula I, es un disolvente apropiado el etanol, de preferencia al 96% (siendo agua el 4% restante). Otros líquidos orgánicos que son aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como los ésteres usuales utilizados en las composiciones terapéuticas, pueden ser también empleados.

30 Dichas soluciones pueden administrarse en una cápsula para facilitar el manejo, especialmente cuando el disolvente sea de peso molecular relativamente elevado

265738



(por ejemplo, cuando se utilice como disolvente un aceite que exista en estado natural, como el aceite de cacahuete).

Los ejemplos que siguen ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento.

5

EJEMPLO V

Tabletas que pesaban 200 mg. se prepararon en la forma usual a partir de 4 mg. de dinitrato de 2,2-dietil-1,3-propanodiol y 196 mg de un excipiente formado por 49% de glicocola, 49% de urea, 1% de gelatina y 1% de estearato magnésico.

10

EJEMPLO VI

Tabletas que pesaban 200 mg. se prepararon en la forma usual a partir de 4 mg de dinitrato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol y 196 mg de un vehículo formado por 90% de sacarosa, 3% de glucosa, 6,5% de talco y 0,5% de estearato magnésico, en peso.

15

EJEMPLO VII

Se preparó una solución que contenía 1% en peso de dinitrato de 2-metil-2-n-propil-propanodiol en etanol acuoso al 96%. Esta composición debe administrarse en gotas.

20

EJEMPLO VIII

Se prepararon cápsulas que contenían 4 mg. de dinitrato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol, disueltos en 246 mg de aceite de cacahuete, encerrado en una cápsula ordinaria de gelatina/glicerina de tamaño apropiado.

25

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Noruega, el 14 de Marzo de 1960, bajo el número:

30

135.186, se acoge a los beneficios del artículo 51 del

265738



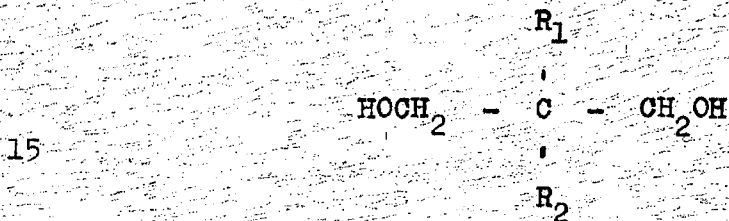
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

5

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

10 1º.- Un procedimiento para la preparación de un dinitrato de alcoholeno diol, que comprende la reacción de un diol adecuado de fórmula general,



con un agente de nitración.

20 2º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el cual el agente de nitración es una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el cual el agente de nitración es una mezcla de ácido nítrico concentrado y de anhídrido acético.

25 4º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 3 en el cual el propanodiol es 2-metil-2-n-propil-1,3 propanodiol.

5º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 3, en el cual el propanodiol es 2,2-dietil-1,3-propanodiol.

30 6º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos



265738

1 a 3, en el cual el propanodiol es 2-etil-2-n-butil-1,3-propanodiol.

7º.- Un procedimiento para la preparación de un dinitrato de alcoholeno diol.

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

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

Madrid,

22 JUN 1961
P. A.
Ministerio de Hacienda
[Signature]

10

MB/.. 10