

PATENTE DE INVENCION

65-021.I



345087

345087

Memoria Descriptiva

sobre:

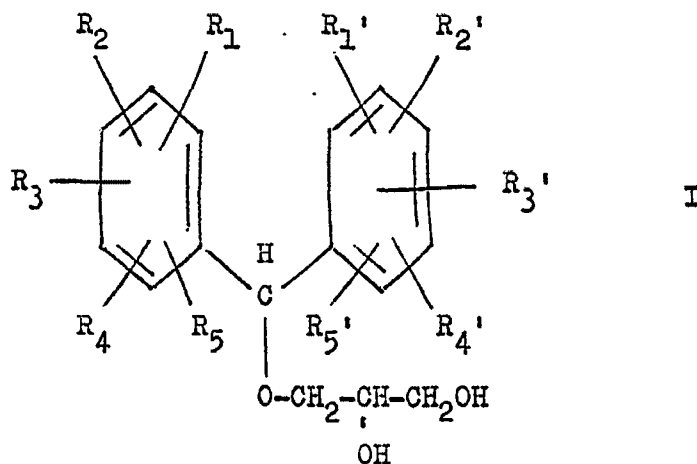
"Procedimiento para la preparación de benzhidrilgli
ceriléteres"

Solicitante N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h
BROCADES STHEEMAN & PHARMACIA,
entidad holandesa, residente en
Stationsweg 33, Meppel, Holanda.

Este invento se refiere a un procedimien-
to para la preparación de nuevos éteres de gliceril
terapéuticamente útiles.

Los nuevos éteres de gliceril del inven-
to son aquellos que tienen la fórmula general:

5.



- en la que los diversos símbolos R son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o trifluormetilo, o los símbolos R_1 y R_1' pueden representar juntos un puente
5. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ que enlaza los dos núcleos de fenilo en posiciones orto con respecto al grupo de éter. El término "alquilo" según se emplea en esta memoria comprende grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tengan como máximo 6 átomos de carbono.
10. Los éteres de gliceril de la fórmula I poseen valiosas propiedades terapéuticas; muestran actividades de relajación muscular, anticonvulsivas sedantes y analgésicas. Los compuestos preferidos son aquellos en los que todos los símbolos R representan un átomo de hidrógeno.
- 15.

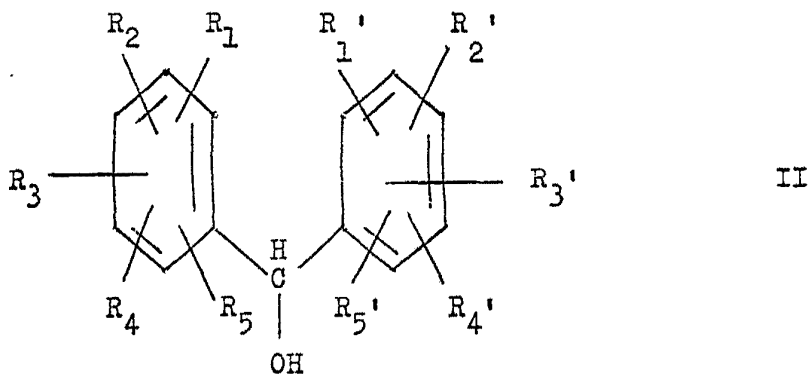
Para obtener los fines citados, los compuestos de este invento pueden administrarse por vía oral o parenteral en formas tales como tabletas, cápsulas,

345087-3-



5. inyectables o formas semejantes incorporando la dosis apropiada del compuesto con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con las prácticas usuales farmacéuticas. La dosis para diversas especies de mamíferos podrían ser de hasta 100 mg diarios, administrada por vía oral o parenteral, dependiendo de las necesidades particulares del administrado. La dosis preferible es de 5 a 25 mg. Es preferible que la administración de tales dosis se haga por vía oral.
- 10.

Según una característica del invento, los compuestos de la fórmula I, se preparan haciendo reaccionar un éster reactivo, por ejemplo un haluro, de un benzhidrol de la fórmula:



15. en la que los símbolos R tienen los significados arriba definidos, con glicerol. La reacción se efectúa preferentemente en un medio orgánico inerte, por ejemplo benceno, éter dietílico, tetrahidrofurano o piridina y en presencia de una sustancia aceptora de ácido.
20. En algunos casos, por ejemplo, cuando se emplea piridina, el medio disolvente tiene de por sí pro-

345087



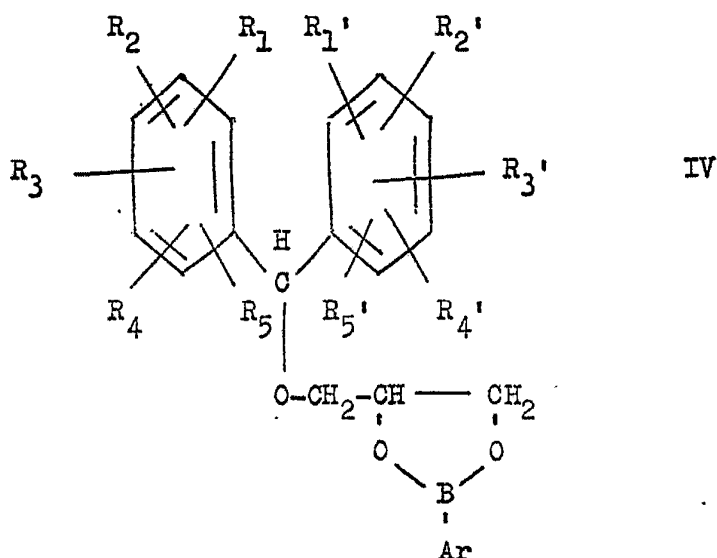
-4-

propiedades aceptoras de ácido. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse también mediante otros métodos conocidos per se para la producción de éteres.

5. Estas reacciones dan por resultado, normalmente, productos con carácter siruposo, cuya purificación resulta muy difícil. Por consiguiente, supone una ventaja convertir los productos de reacción del éter en ésteres con un ácido arilbórico de fórmula:



10. en la que Ar representa un grupo fenilo o naftilo, que puede llevar uno o más sustituyentes elegidos de los grupos alquilo, nitro, amino y carboxi y átomos de halógeno. Los ácidos arilbóricos preferidos son los ácidos tolilbórico y anisilbórico. Esta reacción de conversión dá por resultado ésteres bóricos cíclicos de fórmula:
- 15.



345087



-5-

5. en la que los diversos símbolos tienen los significados ya definidos, que pueden purificarse fácilmente por cristalización, por ejemplo en metanol. Los ésteres purificados se convierten fácilmente en los compuestos de la fórmula I mediante hidrólisis, preferiblemente en un medio alcalino.

10. Los ésteres arilbóricos de la fórmula IV son nuevos compuestos y como tales forman una característica de este invento. Poseen propiedades terapéuticas interesantes propias que semejan a las de los ésteres de gliceril de la fórmula I y, aún más, pueden usarse como agentes aceptores de neutrones en el tratamiento de tumores, por ejemplo en el cerebro y pueden administrarse a pacientes, bien animales o humanos en cantidades de 0,5 a 10 mg/kg diarios .

15. Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

EJEMPLO I -

20. (A) A una solución de 45,7 gms de glicerol recién destilado en 175 ml. de piridina recién destilada se añadieron 46,0 gms de cloruro de benzhidril. Se calentó la mezcla por espacio de 20 horas a 140°C agitándola. Después de enfriarse, se vertió la mezcla en 575 ml de agua. Se disolvió la capa aceitosa en éter dietílico y se lavó a continuación con ácido sulfúrico 0,5N, una solución al 5% de bicarbonato potásico en agua, y agua.
25. Después de secarla con sulfato sódico se eliminó el disolvente por destilación y se obtuvieron 46,0 gms de un producto con carácter siruposo.
30. (B) Se elaboró mediante calentamiento una solución de



- 32,6 gms de ácido p-tolilbórico en benceno anhidroso. Se añadió la solución templada a una solución de 31,0 gms del jarabe obtenido con el procedimiento mencionado en (A). Se destiló la mezcla hasta que el destilado se hizo transparente. El resto del disolvente se eliminó también mediante destilación y se mezcló el residuo con una solución al 50% de metanol en agua. Se cristalizó un precipitado blanco. Después de su recristalización en metanol se obtuvo 4- \square (difenilmetoxi)metil \square -2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano; punto de fusión 55,5-57,5°C.
- 5.
- 10.

Después de llevar a cabo una hidrólisis con una solución de hidróxido potásico en agua se obtuvo 3-(difenilmetoxi)-propan-1,2-diol; punto de fusión 51,5-53,5°C.

15. EJEMPLO II -

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo I pero sustituyendo el benzhidrilcloruro por (o-metil- α -fenilbencil)cloruro, se obtuvo 4- \square {(o-metil- α -fenilbencil)oxi}metil \square -2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano; punto de fusión 78-81°C.

20.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{25}O_3B$: C: 77,43% H: 6,77%
B: 2,90%

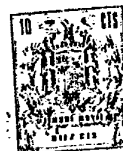
Hallado C: 77,81% H: 6,87% B: 2,81%

- Después de su hidrólisis se obtuvo 3- \square (o-metil- α -fenilbencil)oxi \square propan-1,2-diol.
- 25.

EJEMPLO III -

- Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo I pero sustituyendo el cloruro de benzhidril por (p-metil- α -fenilbencil)-cloruro, se obtuvo 4- \square {(p-metil- α -fenilbencil)oxi}metil \square -2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano.
- 30.

345087



-7-

Después de su hidrólisis se obtuvo 3- \square (p-metil-o-fenilbencil)oxi \square propan-1,2-diol.

EJEMPLO IV -

5. Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo I pero sustituyendo el cloruro de benzhidril por (di-o-tolilmetil)cloruro, se obtuvo 4- \square (di-o-tolilmetoxi)metil \square -2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano; punto de fusión 85-87°C.

10. Después de su hidrólisis se obtuvo 3-(di-o-tolilmetoxi)propan-1,2-diol.

EJEMPLO V -

15. Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo I pero sustituyendo el cloruro de benzhidril por (o-t.-butil- α -fenilbencil)cloruro, se obtuvo 4- \square {(o-t.-butil- α -fenilbencil)oxi}metil \square -2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano; punto de fusión 126-130°C.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{31}O_3B$: C 78,28% H 7,54% B 2,61%

Hallado C 79,29% H 7,59% B 2,36%

20. Después de su hidrólisis se obtuvo 3- \square (o-t.-butil- α -fenilbencil)oxi \square -propan-1,2-diol.

EJEMPLO VI -

25. Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo I pero sustituyendo el cloruro de benzhidril por (di-2,6-xililmetil)cloruro, se obtuvo 4- \square (di-2,6-xililmetoxi)metil \square -2-p-tolil-1,3,2-dioxaborolano; punto de fusión 125-127°C.

Análisis: Calculado para $C_{27}H_{31}O_3B$: C 78,28% H 7,54% B 2,61%

Hallado: C 78,92% H 7,35% B 2,43%

30. Después de su hidrólisis se obtuvo 3-(di-2,6-xililmetoxi)propan-1,2-diol; punto de fusión 107-109°C.

345087

-8-



- El invento comprende dentro de su alcance los preparados farmacéuticos que contengan, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos terapéuticamente activos de la fórmula general I o IV junto con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los preparados pueden adoptar cualquiera de las formas empleadas usualmente para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos que resultan apropiados para administración por vía oral y en especial las tabletas, píldoras y cápsulas que incluyan la sustancia. Las tabletas y píldoras pueden formularse de la manera usual con uno o más diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacológico, por ejemplo lactosa o almidón, e incluyen materiales de naturaleza lubricante, por ejemplo estearato cálcico. Las cápsulas hechas de material absorbible, como es la gelatina, pueden contener la sustancia activa sola o mezclada con un diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos pueden tener la forma de suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido de los usados comunmente para componer formulaciones farmacéuticas para administración por vía oral, como son la parafina líquida, jarabe o elixir. La sustancia activa se puede componer también en una forma que sea adecuada para administración por vía parenteral, v.g., como suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico como los empleados normalmente para preparados inyectables, por ejemplo un aceite vegetal como es el de oliva o una solución estéril en un disolvente orgánico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

345087



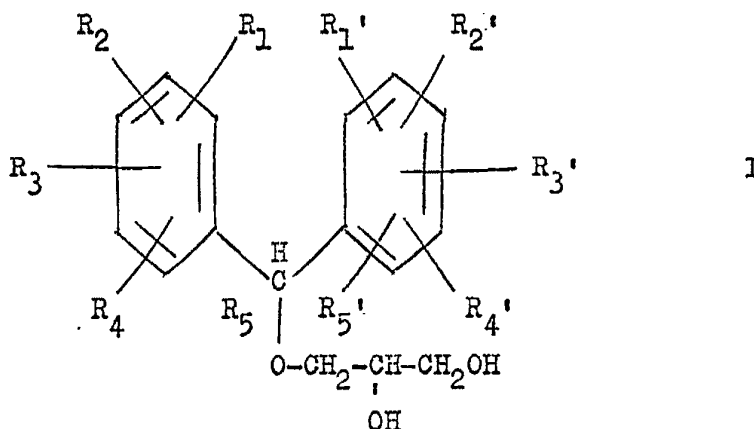
-9-

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra nº 41.540/66 de 16 de septiembre de 1.966 acogidosa,
10. por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:
15. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZHIDRILGLICERIL ETERES"; caracterizándose por lo siguiente:

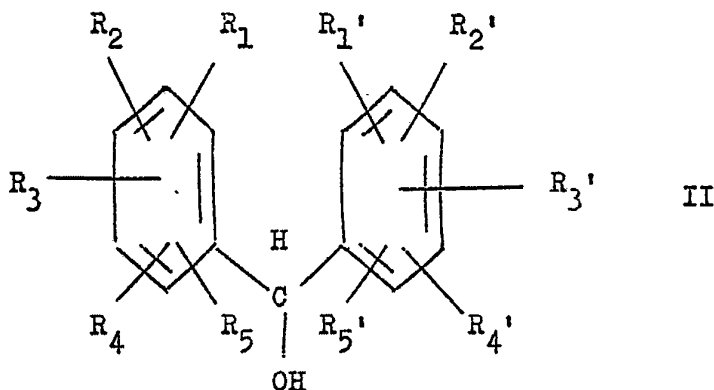
1ª - Procedimiento para la preparación de benzhidrilgliceriléteres de fórmula I



20. en la que los diversos símbolos R son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o trifluorometilo, o los símbolos R₁ y R₁' pueden representar juntos un puente



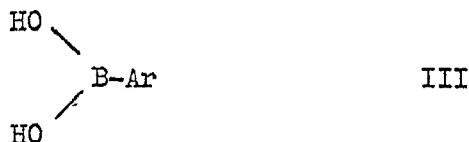
-CH₂-CH₂- ó -CH=CH- que enlaza los dos núcleos de fenilo en posiciones orto con respecto al grupo de éter. caracterizado porque comprende el hacer reaccionar un éster reactivo de un benzhidrol de fórmula II



5. en la que los símbolos R tienen el significado definido en la reivindicación 1, con glicerol.

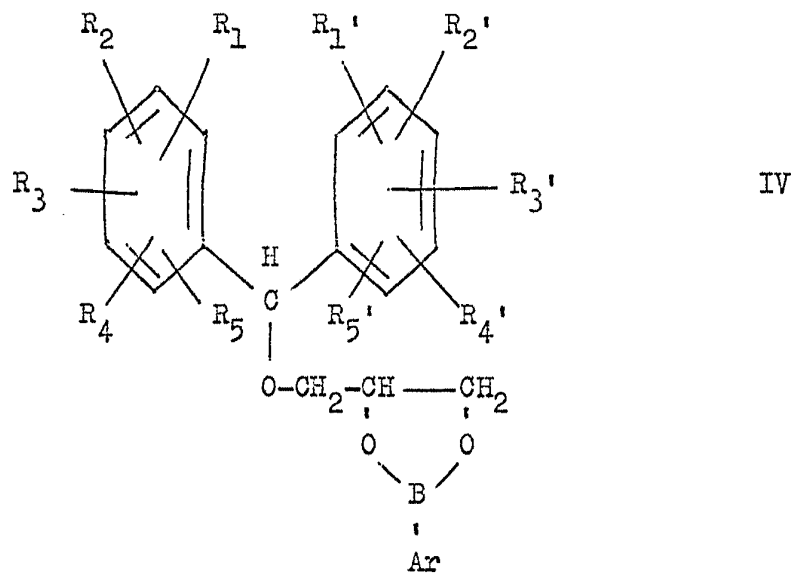
2ª - Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el producto de la reacción del éter se hace reaccionar con un ácido arilbórico de la fórmula III

10.



en la que Ar representa un grupo fenilo o naftilo, que puede llevar uno o más sustituyentes elegidos de átomos de halógeno y grupos alquilo, nitro, amino y carboxi, y el éster bórico de la fórmula IV

345087 46



así formada se purifica e hidroliza.

3ª -Procedimiento para la preparación de benzhidrilgliceriléteres, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 NOV 1951

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/
BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA,