

PATENTE DE INVENCION
=====

65-021.II

16 NOV



Memoria Descriptiva

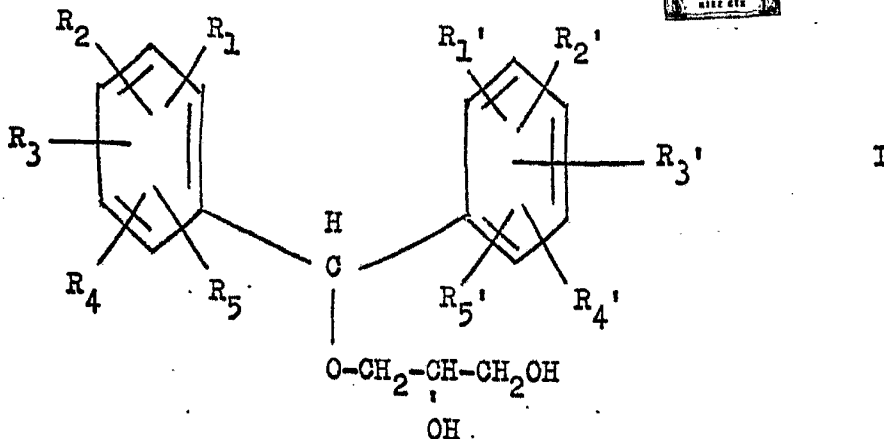
sobre:

"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 procedimiento
para la preparación de nuevos éteres de gliceril tera-
péuticamente útiles.

Los nuevos éteres de gliceril del invento
5. son aquellos que tienen la fórmula general:



- 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 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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.
- 5.
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 forma tales como tabletas, cápsulas, inyectables o formas semejantes incorporando la dosis apropiada del compuesto con vehículos aceptables
- 20.

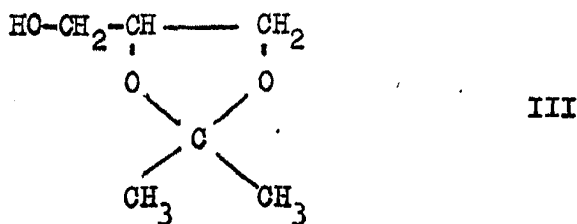
16 NOV.



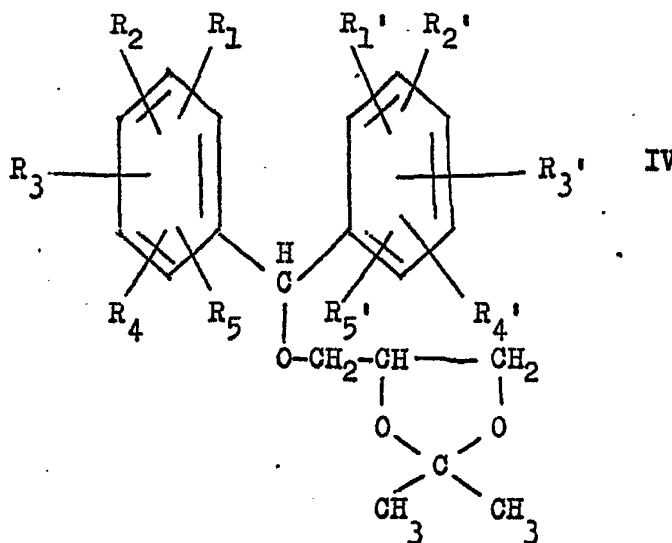
-3-

5. 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 primero un éster reactivo, que puede ser un haluro, preferiblemente cloruro o bromuro, de un benzhidrol con isopropiliden glicerol de la fórmula:

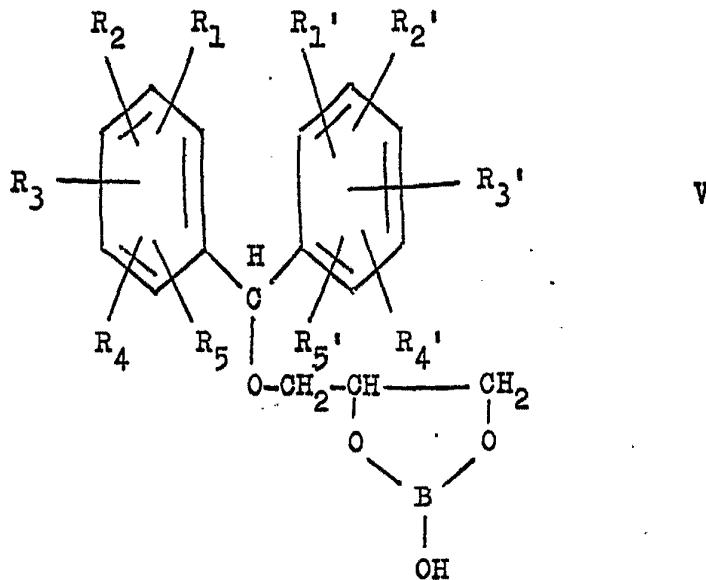


y el compuesto resultante de la fórmula:





se hace reaccionar con ácido ortobórico, H_3BO_3 , para obtener un ortoborato de la fórmula



5. en la que los símbolos R tienen el significado definido. Estos compuestos se convierten fácilmente mediante hidrólisis en los compuestos de la fórmula I.

10. La reacción entre un éster reactivo de benzhidroles de la fórmula I, v.g., haluro y isopropiliden glicerol se lleva a cabo calentando los reactivos en presencia de un agente condensante que puede ser un metal alcalino, preferiblemente sodio, o una sal de metal alcalino, como es el carbonato sódico. Si se desea, la reacción se realiza en un medio orgánico anhidroso inerte, como es el tolueno o xileno.

15. Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

EJEMPLO I -

(A) Se calentó a $80^{\circ}C$ una suspensión de 10,6 gms de carbonato sódico calcinado en 13,3 gms de isopropiliden glicerol. Se añadió a la suspensión una solución



- de 12,3 gms de bromuro de benzhidrato y 30 ml. de benceno. Se calentó la mezcla durante 20 horas a 80°C. agitándola. Después de enfriarse, se añadió la mezcla de la reacción a una mezcla de agua y éter dietílico.
5. La capa de éter dietílico/benceno se secó con sulfato sódico. Después de eliminar los disolventes y después de una destilación se obtuvo 4- $\left[\text{(difenilmetoxi)metil} \right]$ -2,2-dimetil-1,3-dioxolan.
- (B) Se calentó a 100°C durante media hora una solución de 5,3 gms de este compuesto y 11,0 gms de ácido ortobórico en 35 ml. de éter monometílico de etilen glicol. Después de enfriarse, se extrajo la mezcla con éter dietílico. Se lavó con agua la capa etérea y se secó con sulfato sódico. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en una mezcla de benceno y éter de petróleo (temperatura de ebullición de 20 a 40°C). Se obtuvo 3,9 gms de 3-(difenilmetoxi)propan-1,2-diol; rendimiento 86%; punto de fusión 51,5-53,5°C.
- 10.
- 15.
20. 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
- 25.
- 30.



- 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 solo 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.

20.

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 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 1966 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo

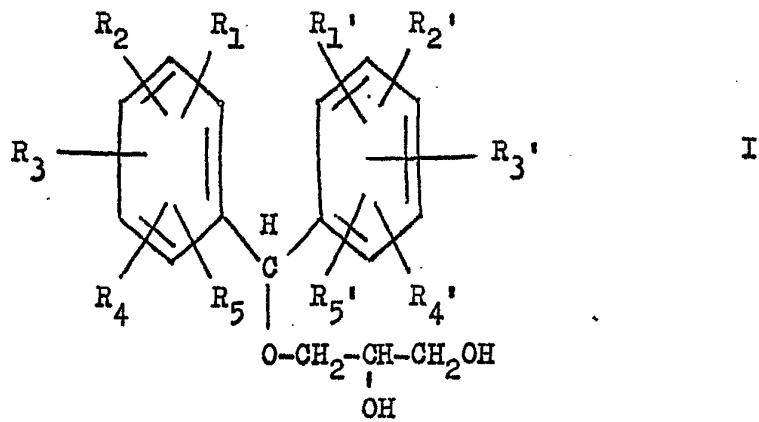
30.



lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZHIDRILGLICERILETERES"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

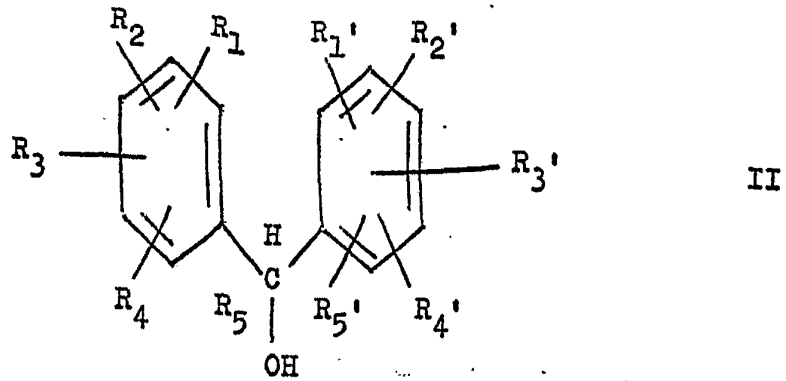
1ª - Procedimiento para la preparación de benzhidrilgliceriléteres de fórmula I



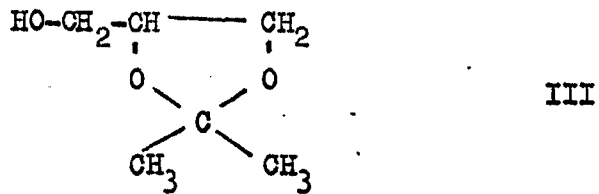
10.

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 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 hacer reaccionar un éster reactivo de benzhidrol de la fórmula II

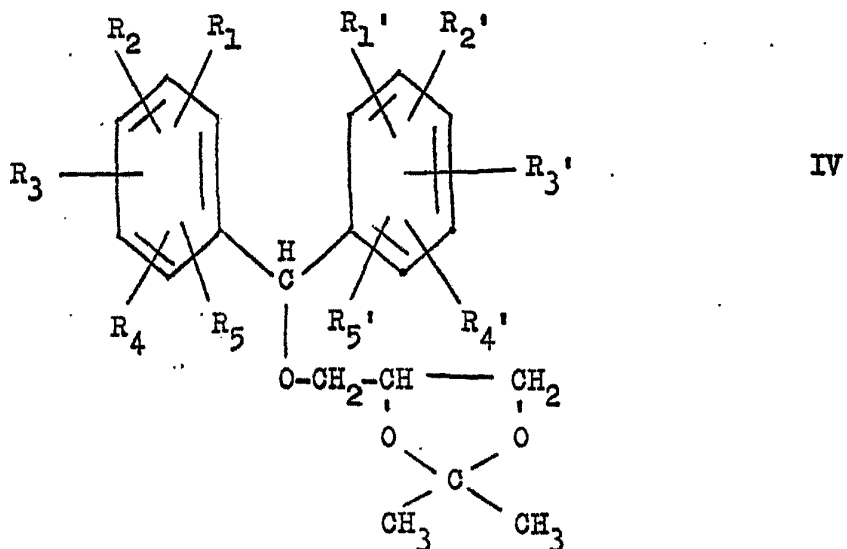
15.



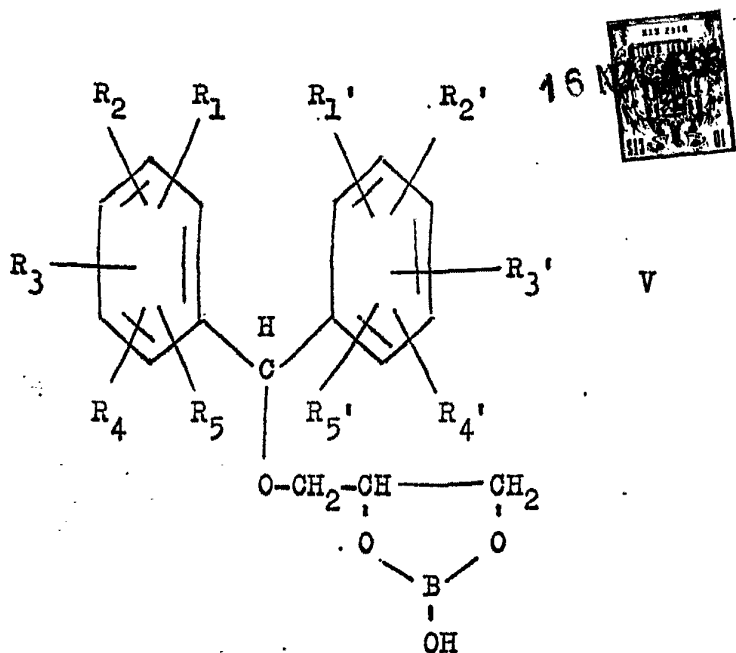
en la que los simbolos R tienen el significado anteriormente indicado con isopropiliden glicerol de fórmula III



5. y hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula IV



con ácido ortobórico e hidrolizar el ortoborato de la fórmula V



así formado.

5.

2ª - Procedimiento para la preparación de benzhidrilgliceriléteres, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

16 NOV. 1968

Madrid,

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h
BROCADES STREEMAN & PHARMACIA,

GOMEZ ACEBO Y MOREI
Firmado: G. Acebo y Morei