



20 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	463805	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	3 NOV. 1977	

Case No AHP-6882

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
771.860	24 Febrero 1977	U.S.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07H/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-NITRATO DE 1,4:3,6-DIANHIDRO-D-GLUCITOL"		
71 SOLICITANTE (S)		
American Home Products Corporation		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
685 Third Avenue, NEW YORK (EE.UU.)		
72 INVENTOR (ES)		
Chih Hsin Chou Gordon Sharp Myers		
73 TITULAR (ES)		
American Home Products Corporation		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento nuevo y útil para la preparación de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

5. El 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, llamado comunmente isosorburo-2-nitrato, se ha establecido como un compuesto útil con actividad vasodilatadora de la coronaria, véase, por ejemplo, en informe de R.L. Wendt, J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 732 (1972).

10. El 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol se ha preparado mediante la nitración directa de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol por I.G. Csizmadia y L.D. Hayward, Photochem, Photobiol., 4, 657 (1965).

15. El 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol se produce siguiendo el procedimiento de la anterior referencia como un constituyente secundario de una mezcla de nitratos y tiene que aislarse de la mezcla mediante cromatografía de columna. Por consiguiente el rendimiento obtenido es muy bajo y el método de aislamiento consume tiempo y es costoso de modo que el empleo de este método como un procedimiento comercial es económicamente prohibitivo. Además, este método del arte anterior produce cantidades sustanciales de 2,5-dinitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. Este dinitrato, en contraste a los mononitratos, tiene propiedades explosivas potenciales. Por el contrario, el procedimiento de este invento produce 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol como el componente principal sin ninguna cantidad peligrosa del dinitrato que se forma. Además, el 2-nitrato de

20. Este dinitrato, en contraste a los mononitratos, tiene propiedades explosivas potenciales. Por el contrario, el procedimiento de este invento produce 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol como el componente principal sin ninguna cantidad peligrosa del dinitrato que se forma. Además, el 2-nitrato de

25. Este dinitrato, en contraste a los mononitratos, tiene propiedades explosivas potenciales. Por el contrario, el procedimiento de este invento produce 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol como el componente principal sin ninguna cantidad peligrosa del dinitrato que se forma. Además, el 2-nitrato de

1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, al ser el principal producto de reacción en el procedimiento de este invento, se aísla directamente con elevada pureza mediante una simple cristalización del producto reaccional bruto de un disolvente apropiado. Así pues, el procedimiento de este invento produce 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con un método factible y económico, sin formación de cantidad alguna del dinitrato peligroso, y el aislamiento y purificación del 2-nitrato mediante cristalización evita la necesidad de cromatografía u otros procesos de purificación molestos y costosos.

Aquí se describe un procedimiento para la preparación de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol que comprende la etapa de:

15. hidrolizar 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-acilato con una base inorgánica y aislar el 2-nitrato 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

Una modalidad del procedimiento para la preparación de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol comprende las etapas de:

20. a) acilar 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con 0,5 a 1,5 equivalentes molares de un anhídrido de ácido alcanoico inferior en presencia de un catalizador de ácido para obtener una mezcla de 5-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

25. b) nitrar esta última mezcla con ácido nítrico para obtener una mezcla de 5-acilato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acilato 5-nitrato de

1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, y

5. e) hidrolizar esta última mezcla con una base inorgánica para obtener una mezcla de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol en una relación superior a 2:1 y aislar el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

10. Todavía otra modalidad del presente invento para la preparación de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol comprende las etapas de:

15. a) acilar 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con 0,5 a 1,5 molar equivalentes de anhídrido acético en presencia de un catalizador de ácido para obtener una mezcla de 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol,

20. b) nitrar esta última mezcla con una mezcla de ácido nítrico y anhídrido acético para obtener una mezcla de 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, y

25. c) hidrolizar la última mezcla en presencia de una solución acuosa de una base inorgánica y aislar el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

Los efectos vasculares sistémicos y coronarios del 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol se han establecido en el informe de R. L. Wendt, antes citado. Este informe demuestra que el 2-nitrato de 1,4:3,6-dian-

hidro-D-glucitol reduce significativamente la presión sanguínea sistémica y la resistencia coronaria. Así pues, el compuesto tiene utilidad como un agente anti-anginal.

5. Cuando se utiliza el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol como un vasodilatador coronario, éste se emplea solo o en combinación con vehículos aceptables en farmacia, cuya proporción se determina mediante la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, vía de administración y práctica biológica corriente elegidas. Por ejemplo, se administra parenteralmente mediante inyección u oralmente, por ejemplo, por vía sublingual o gastrointestinal.
- 10.

15. Las composiciones terapéuticas que contienen el compuesto producido con el procedimiento de este invento son vasodilatadores coronarios efectivos con dosis de 0,01 mg a 0,5 mg por kilo de peso corporal cuando se administran parenteralmente a un mamífero. Para la administración a un mamífero mediante inyección parenteral, se prefiere utilizar el compuesto en solución en un vehículo acuoso estéril que puede contener también otros solutos tal como tampones o conservadores, así como suficientes cantidades de sales aceptables en farmacia o de glucosa para hacer isotónica la solución.
- 20.

25. Cuando el compuesto de este invento se utiliza como un vasodilatador coronario en mamíferos, por ejemplo ratas, perros o humanos, se administran por vía oral cantidades efectivas del compuesto al mamífero, ya sea solo o combinado con excipientes aceptables en farmacia en una forma de dosificación, por ejemplo cápsula o

pastilla, o el compuesto se administra oralmente en forma de soluciones o suspensiones. Las composiciones terapéuticas que contienen el compuesto producido por el procedimiento de este invento son vasodilatadores coronarios efectivos con dosis orales de 0,01 mg a 0,5 mg por kilo de peso corporal cuando se administran a un mamífero. Esta última dosificación puede administrarse al mamífero de una o cinco veces por día o como indique el facultativo.

10. Las composiciones de pastillas contienen el compuesto en combinación con excipientes farmacéuticos atóxicos conocidos como apropiados en la preparación de pastillas. Los excipientes farmacéuticos apropiados son, por ejemplo, almidón, azúcar de leche, ciertos tipos de arcilla, etc. Las pastillas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse siguiendo técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción para el uso sublingual o gastrointestinal, proporcionando de este modo una actividad mantenida durante un período de tiempo mas prolongado.

15. Las suspensiones acuosas del invento contienen el compuesto en combinación con uno o mas excipientes farmacéuticos atóxicos conocidos como apropiados en la preparación de suspensiones acuosas. Los excipientes apropiados son, por ejemplo, metil-celulosa, alginato sódico, goma de acacia, lecitina, etc. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o mas conservadores, uno o mas agentes colorantes, uno o mas agentes saborizantes y uno o mas agentes edulcorantes.

20.

25.

Pueden formularse suspensiones no acuosas suspendiendo el compuesto en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuste, aceite de oliva, aceite de sesamo, o aceite de coco, o en aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, y la suspensión puede contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones pueden contener también un agente edulcorante, un agente saborizante y un anti-oxidante.

- 5.
10. La dosificación del compuesto variará con la forma de la administración. Además, variará con el paciente particular bajo tratamiento. Por lo general, en tratamiento se indica con pequeñas dosis sustancialmente inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se aumenta la dosis con pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo de la circunstancia tratada.
15. Por lo general el compuesto se administra mas deseablemente a un nivel de concentración que ofrezca, generalmente, resultados efectivos sin causar ningún efecto secundario dañino o perjudicial, y de preferencia a un nivel que está comprendido entre alrededor de 0,01 mg y alrededor de 2,5 mg por kilo de peso corporal por día, si bien, tal como se ha indicado antes, se producirán variaciones. Sin embargo, se utiliza mas deseablemente un nivel de dosificación comprendido entre alrededor
20. de 0,1 mg y alrededor de 1,0 mg por kilo de peso corporal con el fin de obtener resultados efectivos.
- 25.

Procedimiento

El procedimiento de este invento se lleva

a cabo del modo siguiente:

- Se acila 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con 0,5 a 1,5 equivalentes molares de un anhídrido de ácido alcanoico inferior en donde cada uno de las porciones de aldancilo inferior contienen dos o cuatro átomos de carbono, de preferencia anhídrido acético o anhídrido propiónico, en presencia de un catalizador de ácido para obtener una mezcla de 5-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acrilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. En los últimos compuestos su porción de acrilato se refiere a un acilo alifático inferior que contiene dos o cuatro átomos de carbono. De preferencia pueden elegirse los catalizadores de ácido entre ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido fosfórico. La cantidad del catalizador de ácido puede variar de 0,001 a 0,010 equivalentes molares, de preferencia de 0,002 a 0,005 equivalentes molares con respecto a 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. La acilación se lleva a cabo, usualmente, en un disolvente inerte, por ejemplo, ácido acético o cloruro de metileno, de preferencia ácido acético, a 52 - 30°C durante un tiempo de dos a cinco horas.

- Adicionalmente la acilación anterior puede obtenerse con otros agentes acilantes, por ejemplo un cloruro de bromuro de ácido alcanoico inferior.

La mezcla anterior de 5-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-gluci-

- tol se nitra con ácido nítrico. Un método preferido de nitración consiste en hacer reaccionar la mezcla anterior de acilatos con uno o diez equivalentes molares, de preferencia de uno o dos equivalentes molares, de ácido nítrico en presencia de uno a 20 equivalentes molares de agente deshidratante, por ejemplo anhídrido acético, anhídrido propiónico, ácido sulfúrico y similares. El anhídrido acético es el agente deshidratante preferido. Usualmente la nitración se lleva a cabo a -5° - 25°C durante alrededor de 0,5 a 5 horas y se obtiene una solución que contiene una mezcla de 5-acilato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acilato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. Si se desea, esta última solución puede evaporarse y purificarse el residuo resultante, por ejemplo siguiendo métodos de extracción de disolvente, cromatografía sobre un absorbente apropiado y/o cristalización para obtener 5-acrilato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol puro. Sin embargo, la solución de la reacción de nitración se utiliza, de preferencia, directamente en la siguiente etapa de hidrólisis alcalina, que separa los grupos protectores acílicos.
5. 10. 15. 20.

- El 5-acilato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol o la solución anterior conteniendo la mezcla de 5-acilato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acilato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol se hidroliza con una base inorgánica, de preferencia un hidróxido o carbonato de potasio o sodio. La
- 25.

- hidrólisis se lleva a cabo en una solución de agua o una solución de agua y un alcohol inferior con uno a tres átomos de carbono, de preferencia metanol o etanol. La hidrólisis de mezcla reaccional se mantiene a una
5. temperatura comprendida entre 0° y 30°C y a pH de 10,0 a 12,0 durante 2 a 20 horas y se aísla el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. Mas concretamente este último aislamiento implica: extracción de la mezcla de reacción de hidrólisis con un disolvente orgánico
10. inerte inmiscible en agua, de preferencia un hidrocarburo clorado elegido entre cloruro de metileno y cloroformo; la concentración de este último extracto para obtener un residuo; y cristalización del residuo, de preferencia en isopropanol, para obtener cristales sustancialmente
15. puros de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

- En la anterior preparación de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, pueden ser útiles otros grupos acílicos en lugar del acilo alifático inferior anteriormente descrito, siempre que el grupo no sea
20. sensible al ácido y sea separable mediante hidrólisis con una base inorgánica. Ejemplos de otros grupos acílicos son: carbamoilo, sulfamoilo, benzoilo, p-toluen-sulfonilo, p-bromobencensulfonilo, p-fenilazobenzilo, formilo, trifluoroacetilo y similares.

25. Un procedimiento preferido de este invento se lleva a cabo en la forma siguiente:

Se adiciona durante un periodo de una a ocho horas anhídrido acético (0,5 a 1,5 equivalentes molares, de preferencia de 0,8 a 1,2 equivalentes molares)

- a una solución a 0°-30°C, de preferencia 0°-10°C, de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y un catalizador de ácido, de preferencia ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido fosfórico
5. (0,001 a 0,010 equivalentes molares, de preferencia de 0,002 a 0,005 equivalentes molares) en un disolvente inerte, por ejemplo, ácido acético o cloruro de metileno. El ácido acético es un disolvente preferido. Después de completada la adición se agita la mezcla reaccional a 5°-30°C durante dos a cinco horas. Se concentra la mezcla reaccional, de preferencia bajo presión reducida, para obtener un residuo que contiene una mezcla de 2-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
- 15.

- Esta última mezcla contiene cantidades de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol sin reaccionar, que conducirán a la formación de 2,5-dinitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol potencialmente peligroso cuando la mezcla se somete a la etapa siguiente. Se separa 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol del residuo mediante extracción. En este caso se disuelve el residuo en un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua, de preferencia cloruro de metileno, cloroformo, tricloroetano, acetato de etilo, éter dietílico y similares. La solución orgánica resultante se extrae con agua y/o salmuera para separar el 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol sin reaccionar y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo que contiene una mezcla de 2-acetato de 1,4:3,6-dianhi-
- 20.
- 25.

dro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

Por K.W. Buck y col., Carbohydrate Res., 2, 122 (1966) se ha descrito una acetilación selectiva de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con anhídrido acético para obtener, de preferencia, 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

Se nitra uno de los residuos anteriores que contienen la mezcla de 2-acetato, 5-acetato y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. El método de nitración preferido consiste en adicionar lentamente el residuo durante un período de 0,1 a 5 horas a una solución a -5° a 25°C , de preferencia de 0° a 5°C , de uno a 20 equivalentes molares, de preferencia de tres a cinco equivalentes molares de anhídrido acético y de uno a diez equivalentes molares, de preferencia de uno a dos equivalentes molares, de ácido nítrico. Después de completada la adición se agita la mezcla reaccional durante alrededor de 0,5 a 2 horas a una temperatura comprendida entre -5° y 25°C , de preferencia de 0° a 5°C , para completar la nitración. De este modo se obtiene una solución que contiene una mezcla de 5-nitrato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

En la modalidad preferida del procedimiento se somete la solución que contiene la mezcla directamente a hidrólisis alcalina selectiva para separar los grupos de acetato.

- Esta última hidrólisis alcalina selectiva se obtiene fácilmente ajustando la anterior solución que contiene una mezcla de 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con una cantidad suficiente de una solución acuosa de una base inorgánica hasta que la solución reaccional alcanza un pH de 10 a 12 y manteniendo la solución reaccional a este último pH hasta que se hidrolizan los grupos de acetato. La base inorgánica elegida para esta hidrólisis debe ser capaz de mantener la solución reaccional a pH 10-12. Una base inorgánica apropiada puede elegirse entre un hidróxido o carbonato de potasio o sodio.
5. En el método preferido de hidrólisis, la solución reaccional anterior, después de completada la nitración, se mantiene a una temperatura comprendida entre 0° y 30°C, de preferencia entre 0° y 10°C, y se adiciona agua (alrededor de 1 a 10 equivalentes molares, de preferencia entre alrededor de 1,1 y 4 equivalentes molares). Se adiciona una solución acuosa al 20-50% de un hidróxido de metal alcalino (de preferencia hidróxido sódico o potásico) hasta que la solución reaccional alcanza un pH de 10,0 a 12,0. Se agita la mezcla reaccional alcalina a una temperatura de 2° a 30°C durante 2 a 20 horas. Pueden ser necesarias ulteriores adiciones de la solución de hidróxido metálico alcalino acuosa para mantener el pH de la mezcla reaccional entre 10,0 y 12,0. La solución reaccional alcalina acuosa contiene ahora una
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

mezcla de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

Para facilitar la siguiente extracción

5. puede diluirse la última solución reaccional alcalina acuosa con suficiente agua y si se requiere puede calentarse hasta a alrededor de 30°C para disolver cualquier sal inorgánica sólida. En este punto la solución puede extraerse con un pequeño volumen, alrededor de 0,05 volumen,
10. de un primer disolvente orgánico apolar, por ejemplo, benceno, tolueno o hexano, o sus mezclas, para separar cualquier vestigio de 2,5-dinitrato de 1,4:3,6-anhidro-D-glucitol que pueda hallarse presente. Se apreciará que la presencia de vestigios del dinitrato no representa un riesgo de explosión.
- 15.

- Un método sorprendentemente efectivo y práctico del aislamiento del 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol comprende las etapas siguientes. Se extrae la solución alcalina acuosa con un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua, de preferencia mediante extracción de tres a 10 veces con 0,10 a 0,30 volumen de un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua mas polar que dicho primer disolvente. Los disolventes apropiados para esta finalidad son éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo,
- 20.
 - 25.
- tricloroetano y similares. Los disolventes preferidos son los disolventes hidrocarbónicos clorados, cloruro de metileno, cloroformo o tricloroetano. De este modo el 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol permanece en la solución

- alcalina acuosa y el extracto orgánico contiene una mezcla del 2-nitrato y 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. La concentración de este último extracto, de preferencia bajo presión reducida, ofrece un residuo que contiene
5. una mezcla del 2-nitrato y 5-nitrato, en donde el 2-nitrato es el componente principal y representa mas del 65% del peso del residuo. Dicho de otro modo, la relación del 2-nitrato a 5-nitrato en este residuo es superior a 2 a 1, respectivamente. Se ha descubierto, inesperadamente,
 10. que la mezcla del 2-nitrato y 5-nitrato en esta relación permite el aislamiento del 2-nitrato puro mediante cristalización directa del residuo. Por consiguiente, la cristalización ofrece cristales sustancialmente puros (por lo menos el 90%, usualmente por lo menos el 98%) de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. Los disolventes apropiados para esta cristalización pueden elegirse entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, éter dietílico, éter diisopropílico, acetato etílico y similares, o sus mezclas. De preferencia
 20. se siembra la mezcla de cristalización con cristales de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. El disolvente preferido para la cristalización es isopropanol. Si se requiere este último compuesto puede recrystalizarse para obtener cristales de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con una pureza de, por lo menos, 99,9%.
 - 25.

La hidrólisis alcalina selectiva antes descrita de un grupo de acetato en presencia de un grupo de nitrato es también aplicable a la hidrólisis de 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. Así pues,

si se requiere, el 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol puede separarse del 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (por ejemplo mediante cromatografía de columna y/o cristalización), hidrolizarse en la forma antes descrita utilizando un hidróxido de metal alcalino y cristalizarse para obtener cristales sustancialmente puros de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

10. En la patente canadiense Nº 967.164, expedida el 6 de mayo de 1975, se ha descrito, dando solo condiciones generales, una nitración del 2-acetato o 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

Los ejemplos que siguen amplían la ilustración del procedimiento de este invento.

15. EJEMPLO 1

Se adiciona ácido acético (25 l.) a 1,4:3,6-dihidro-D-glucitol (60 kg) seguido de una suspensión de ácido p-toluensulfónico (180 g) y ácido acético (500 cc). Se enfría la mezcla bajo nitrógeno hasta -5°C y se 20. adiciona anhídrido acético (42 kg) durante un período de 5 horas mientras que se mantiene la mezcla reaccional a una temperatura comprendida entre 5° y 7°C. Al final de la adición se agita la solución resultante durante 3 horas a la temperatura del ambiente. Se adiciona acetato 25. sódico (102 g) y se concentra la solución bajo presión reducida a una temperatura comprendida entre 65° y 70°C hasta que se obtiene un residuo líquido siruposo. Se diluye el residuo con cloruro de metileno (150 l) y se extrae con solución de cloruro sódico acuosa (25%, 3 x 30 l)

- y luego con agua (15 l), para separar el 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol sin reaccionar. Se extrae cada extracto de cloruro sódico acuoso con cloruro de metileno para separar los acetatos disueltos de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
5. Se extrae el cloruro de metileno y la solución anterior de cloruro de metileno se combina y evapora bajo presión reducida para obtener un residuo líquido siruposo (65,6 kg) conteniendo una mezcla de 2-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
- 10.

EJEMPLO 2

- Se adiciona lentamente ácido nítrico (70%, 36,9 kg) durante un período de 3 horas a anhídrido acético (110,4 kg) mantenido a 2°C bajo nitrógeno y después de completada la adición se enfría la solución a 0°C. El residuo líquido siruposo (65,6 kg, descrito en el ejemplo 1) se adiciona durante un período de 2 horas mientras que se mantiene la mezcla reaccional a una temperatura comprendida entre 0° y 3°C. Se agita la mezcla reaccional a 0°C durante 1 hora y se adiciona agua (120 l) durante un período de 1 hora mientras se mantiene una temperatura de la reacción de 0° a 8°C.
- 15.
- 20.
- 25.
- Se adiciona lentamente solución acuosa de hidróxido sódico (40%, 210 l) mientras que se mantiene una temperatura de la reacción de 20° a 25°C hasta que la mezcla reaccional alcanza un pH comprendido entre 10,5 y 11,5. Se agita la mezcla reaccional a 25°C durante 18 horas y de ser necesario se adiciona mas solución de hidróxido sódico

- dico al 40% para mantener el pH entre 10,5 y 11,0. Se diluye la mezcla reaccional hasta un volumen de 600 l. con agua y se extrae con tolueno (1 x 36 l y 1 x 12 l) para eliminar los vestigios de 2,5-dinatrato de 1,4:3,6-
5. -dianhidro-D-glucitol que pudieran estar presentes. Se combinan los extractos toluénicos, se diluyen con heptano (24 l) y se extraen con agua (4 x 24 l). Se adicionan los extractos acuosos a los 600 l de la fase acuosa anterior. Se calienta la fase acuosa combinada hasta 27°C
10. para disolver cualquier sal inorgánica sólida restante, se ajusta a pH 8 con ácido sulfúrico al 93% (5 l.) y se extrae con cloruro de metileno (5 x 90 l.). Se lava el extracto orgánico combinado con agua (3 x 6 l.) y se evapora bajo presión reducida. Se adiciona isopropanol
15. (145 l) y un cristal de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol. Se concentra la mezcla hasta 177 l. bajo presión reducida y se alcanza una temperatura de la solución de -10°C. Se adiciona isopropanol (10 l.) y se agita la mezcla a -10°C durante 2 horas. Se filtra la mezcla
20. y se lava el precipitado con isopropanol frío (4 x 5 l) y se seca bajo presión reducida a la temperatura del ambiente para ofrecer cristales de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (punto de fusión 53,5° a 55,5°C, 18,9 kg, 99% de pureza, determinado mediante cromatografía de capa delgada utilizando placas de gel de sílice
25. G que se eluyen con cloroformo-metanol 96:4 y se revelan rociando ácido sulfúrico concentrado seguido de calentamiento).

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol caracterizado porque en su realización comprende las etapas de:
- a) acilar 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con 0,5 a 1,5 equivalentes molares de un anhídrido de ácido alcanoico inferior en presencia de un catalizador de Lewis para obtener una mezcla de 5-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol;
- b) nitrar esta última mezcla con ácido nítrico para obtener una mezcla de 5-acilato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacilato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y
- c) hidrolizar esta última mezcla con una base inorgánica para obtener una mezcla de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol en una relación superior a 2:1 y aislar el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
- 10.
- 15.
- 20.
25. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma más selectiva de realización se prepara el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol siguiendo el procedimiento definido en la reivindicación 1, siguiéndose las etapas de:
- a) acetilar 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con 0,5 a 1,5 equivalentes molares de anhídrido acético en presencia

de un catalizador de ácido para obtener una mezcla de 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol;

5. b) nitrar esta última mezcla con una mezcla de ácido nítrico y anhídrido acético para obtener una mezcla de 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol; y
10. c) hidrolizar esta última mezcla en presencia de una solución acuosa de una base inorgánica para obtener una mezcla de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol en una relación superior a 2:1 y aislar el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-
15. -D-glucitol.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma particular de su realización se prepara el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol siguiendo las etapas definidas en la reivindicación 1 de

20. a) acilar 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con 0,5 a 1,5 equivalentes molares de anhídrido acético en presencia de un catalizador de ácido, concentrar esta última solución para obtener un residuo líquido siruposo, disolver
25. el residuo en un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua para obtener una solución orgánica, lavar esta última solución orgánica con agua y/o tratar con salmuera y evaporar la solución orgánica para obtener un residuo conteniendo una mezcla de 5-acetato de 1,4:3,6-

-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol;

- b) nitrar este último residuo con una solución de ácido nítrico y anhídrido acético para obtener una solución que contiene una mezcla de 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol; y
10. c) hidrolizar esta última mezcla en presencia de una solución acuosa de una base inorgánica para obtener una solución alcalina acuosa conteniendo una mezcla de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol,
15. extraer esta última solución alcalina acuosa con un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua para obtener una solución orgánica conteniendo 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol en una relación superior a 2:1 concentrar
20. esta última solución orgánica para obtener un residuo y cristalizar este último residuo para obtener cristales de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.

4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma particular de su realización se prepara el 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol siguiendo las etapas definidas en la reivindicación 1 de

a) acetilar 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol con una solución a 0°-30°C de 0,8 a 1,2 equivalentes molares de anhí-

- drido acético en ácido acético en presencia de 0,001 a 0,010 equivalentes molares de un catalizador de ácido elegido entre ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico, concentrar la solución de reacción para obtener un residuo líquido siruposo, disolver el residuo en un disolvente orgánico inerte inmiscible en agua para obtener una solución orgánica lavar esta última solución orgánica con agua y/o salmuera y evaporar la solución orgánica para
5. obtener un residuo que contiene una mezcla de 5-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol;
10. b) nitrar este último residuo con una solución a una temperatura comprendida entre -5° y 5°C de tres a cinco equivalentes molares de anhídrido acético y de uno a dos equivalentes molares de ácido nítrico para obtener una solución conteniendo una mezcla de 5-acetato 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 2-acetato 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 2,5-diacetato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol; y
15. c) hidrolizar esta última mezcla a una temperatura entre 0° y 30°C en presencia de una solución acuosa de una base inorgánica elegida entre un hidróxido de potasio o de sodio a pH de 10,0 a 12,0 para obtener una solución alcalina acuosa conteniendo una mezcla de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol, extraer esta última solución alcalina con un disolvente orgánico
- 20.
- 25.

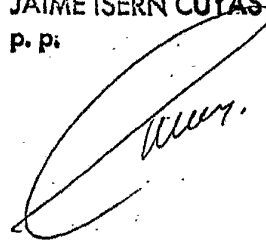
- inerte inmiscible en agua para obtener una solución orgánica conteniendo 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol y 5-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol en una relación superior a 2:1, concentrar esta última solución orgánica
5. para obtener un residuo y cristalizar este último residuo para obtener cristales sustancialmente puros de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa (a) de su
10. realización dicho disolvente orgánico inerte inmiscible en agua se elige entre cloruro de metileno y cloroformo.
6. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa (c) de su realización dicho disolvente orgánico inerte inmiscible
15. en agua se elige entre cloruro de metileno o cloroformo.
7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque en dicha etapa (c) de su realización dicho residuo se cristaliza en isopropanol para obtener cristales sustancialmente puros de 2-nitrato
20. de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
8. Un procedimiento para la preparación de 2-nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 páginas foliadas y
25. escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 Noviembre 1977

p. a.

JAI ME ISERN CUYAS

p. p:

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Isern", is written over the typed name "JAI ME ISERN CUYAS". The signature is enclosed within a large, hand-drawn oval.