

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

775.962
NÚMERO

475962

FECHA DE PRESENTACIÓN

13 DIC. 1978

19 ES 21 23 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO		32 FECHA	33 PAIS
Int. Cl. ³ 107C 4/09, 107C 43/13			
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL 107C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE METILIDENOGLICEROL"			
71 SOLICITANTE (S) CALIPE S.A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Balmes, 34 REUS (Tarragona)			
72 INVENTOR (ES) Dr. Francisco Perez Gimeno			
73 TITULAR (ES) CALIPE S.A.			
74 REPRESENTANTE D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial			

MEMORIA DESCRIPTIVA

Cada día se van encontrando nuevos principios activos con acción farmacológica y el desarrollo de nuevas moléculas va adquiriendo una gran importancia tanto en la industria química como en la industria químico-farmacéutica.

5. Cuando se llega al estudio galénico para la preparación de estas nuevas moléculas se encuentra que algunas de dichas formas presentan dificultades sobre todo cuando el principio activo sufre una hidrólisis o descomposición en medio acuoso y las características y aplicación del producto favorecen la preparación de una solución inyectable o un jarabe.

10. Por ello es necesario emplear un disolvente con un gran poder de disolución y sobre todo carente de toxicidad tanto aguda como crónica ya que los tratamientos a veces son muy largos, y que además carezca de actividad farmacodinámica propia.

15. En la presente invención se ha desarrollado una nueva síntesis del metilidenoglicerol, producto ya conocido en la mitad del siglo pasado (Harnitzky, Menschutkin, Ann. 136, 126 (1865)), siendo Shulz. M. y Tollens (Ann. 289, 30-33 (1896)) los primeros que iniciaron el estudio de su composición y estructura.

20. Diversos autores como Hibbert, H., Carter, N.M., en el Journal of American Chemical Society, 50, 3120-3127 (1928), 51, 3115-3123 (1929) describen otros procedimientos de obtención con unos rendimientos muy bajos.

25. Se han desarrollado diversos métodos para la síntesis del metilidenoglicerol, pero en la presente inven-

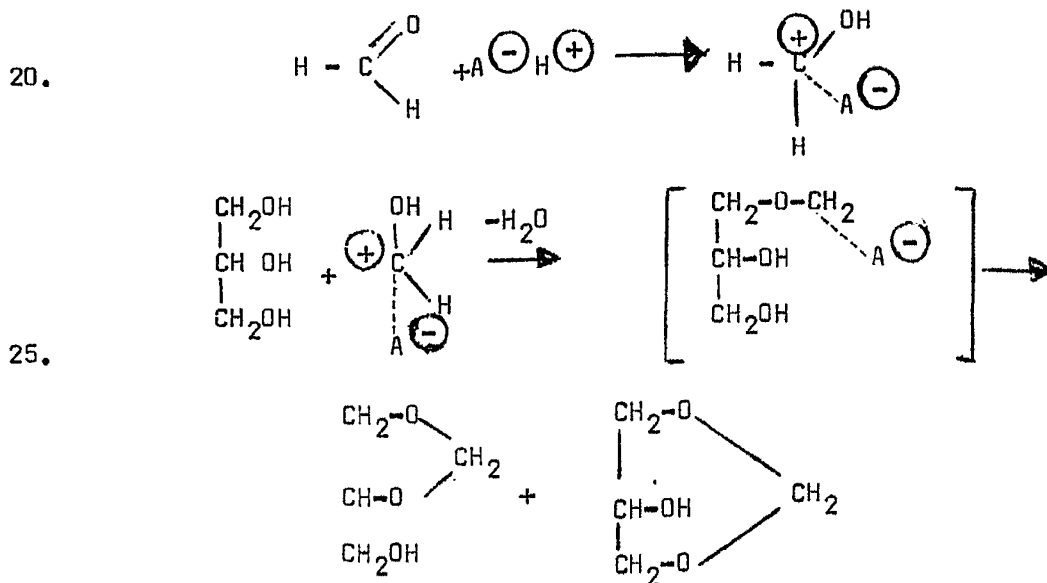
ción se mejora el rendimiento de la reacción, además de simplificar considerablemente el proceso, no formándose productos de descomposición.

5. Esencialmente el proceso se basa en la condensación del glicerol (glicerina) con formaldehído en medio ácido.

La reacción implica la formación de un mol de agua por cada mol de producto formado, esta agua debe eliminarse durante el proceso.

10. La condensación se realiza en los correspondientes α B y α A', de los grupos hidroxilos de la glicerina dando como resultado una mezcla de I y II. La proporción de ambos depende de las condiciones de la reacción, favoreciendo la baja temperatura la formación de 5-Hidroxi-1,3-dioxano.

15. Parece ser que la reacción se inicia mediante la activación del grupo carbonilo del formaldehído por un grupo ácido:



En dicha reacción se alcanza un equilibrio pudiéndose desplazar por la eliminación del agua que se forma en el transcurso de la reacción, con ello se consiguen las condiciones apropiadas para la optimización del rendimiento.

5. Ambos isómeros se pueden separar mediante la formación de sus benzoatos; una vez separados, se hidrolizan en medio básico para dar el producto de partida.

10. Para facilitar la comprensión de todo lo expuesto, se describe a continuación un ejemplo con carácter ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

Ejemplo:

15. En un reactor de tres litros provisto de agitación, calefacción, refrigerante y una columna de 10 cm. de longitud llena de anillos rasching, se ponen 1.083 grs. de glicerina pura, 313 grs. de paraformaldehído y 85 grs. de catalizador $H^{(+)}$.

20. A continuación se pone en marcha la agitación y la calefacción manteniendo una temperatura de 95°C durante 4 horas; después de este tiempo se destilan los productos que no han reaccionado y el agua a una presión de 10 Torr.

Cuando ya no destila más, se sube la temperatura del reactor hasta 110°C. y se hace un vacío de 3 Torr., destilando el metilideno glicerol con un rendimiento del 83% con ausencia total de subproductos.

25. El producto obtenido es un líquido, ligeramente viscoso, incoloro, inodoro y de sabor peculiar, que corresponde a una mezcla de 5-Hidroxi-1,3 dioxano y de 4-hidroximetil-1,3 dioxolano.

Es estable en medio básico y en medio ácido

hasta pH 3, a partir del cual se hidroliza parcialmente dando lugar a glicerina y aldehído fórmico.

5. Es completamente soluble en agua, cloroformo, alcoholes de bajo peso molecular, cetonas, éteres, aceites, etc., pero poco soluble en éter y muy poco soluble en éter de petróleo.

Otras características son:

10. pH de una solución acuosa al 10%: 4-6,5
- densidad a 20°C.: 1,215
 - índice de refracción (n_D^{20}): 1,451
 - constante dieléctrica: 16,9 ± 0,5
 - conductancia a 25°C.: $8 \pm 1 \cdot 10^{-7}$ mhos/cm
 - peso molecular 104,11
 - fórmula empírica: $C_4 H_8 O_3$
15. - punto de ebullición a 20 Torr 95-97°C.
- punto de ebullición a 760 Torr 191-195°C.
- espectro U.V. según se muestra en la fig. 1 de la lámina de dibujos, donde en ordenadas se representa la absorción frente a la longitud de onda en abcisas.
20. - espectro I.R. que muestra en la fig. 2. la transmisión en ordenadas frente al nº de onda en abcisas.

25. En este espectro I.R. aparecen 5 fuertes bandas características de los acetales cíclicos, debidas a las vibraciones de tensión C-O del enlace C-O-C, situadas entre 1040 y 1200 cm^{-1} (aprox. 1040, 1060, 1080, 1140 y 1180 cm^{-1}); también aparece la estructura dentada correspondiente a las vibraciones de tensión C-H de la estructura O-CH₂-O entre 2730 y 2980 cm^{-1} .

La cromatografía de gases con una columna

Porapak Q de 40 cm de longitud a una temperatura de 180°C., da un cromatograma como el representado en la fig. 3, realizado en un aparato Hewlett Packard para gliceroformaldehido en que (1) es el punto de inyección de la muestra

5.

Farmacología y Toxicología

a) Toxicidad aguda.

La dosis letal 50 (DL₅₀) mediante aplicación única y observación durante 72 horas es la siguiente:

-DL₅₀ en ratas Sprague-Dawley vía oral: 8,6 ml/kg.

10.

-DL₅₀ en ratas Sprague-Dawley vía venosa: 3,5 ml./kg.

-DL₅₀ en ratón COPS CD1 vía venosa: 3,8 ml./kg.

b) Toxicidad crónica.

15.

En el estudio de la toxicidad crónica del metilidenoglicerol durante un periodo de 4 meses administrado a ratas Sprague-Dawley por vía oral, intramuscular, subcutanea y venosa a diferentes dosis comprendidas entre 0,2 y 1 ml./Kg. no se han observado diferencia entre los animales controlados y los tratados.

20.

Los principales parámetros que se han determinado, son los siguientes:

Aspecto morfológico, comportamiento, peso semanal, comida diaria. análisis bioquímicos, cuadro hematológico, estudio histopatológico de todos los órganos, intestino delgado, músculo y hueso.

25.

No se han encontrado cambios patológicos.

c) Acción local.

Tanto su aplicación tópica como su administración por vía intramuscular de 0,1 ml. de metilidenoglicerol

sin dilución, no produce síntomas de irritación o necrosis. Su aplicación en los ojos de cobayos produce una ligera irritación transitoria de la conjuntiva, sin dar lugar a opacidad de la cornea o cambios en la dilatación de la pupila.

5. d) Acciones farmacodinámicas y demás.

Se ha realizado el estudio de la posible acción analgésica del metilidenoglicerol mediante diversas técnicas como la del plato caliente, administración de ácido acético por vía intraperitoneal, administración de benzoquinona y no se ha encontrado ningún efecto analgésico.

10.

Mediante las técnicas de administración de carragenina, levadura de cerveza en la planta de la pata y el traumatismo experimental, no se ha encontrado ningún efecto antiinflamatorio.

15.

Se ha comprobado mediante la técnica de Shay que no posee acción antiulcerosa ni ulcerogénica. Tampoco posee acción antihistaminica H_2 .

En una dilución de sangre-solución fisiológica el metilidenoglicerol no produce hemólisis.

20.

Tampoco produce ninguna acción sobre la respiración, presión, electro-cardiograma y electro-encefalograma.

Poder solubilizante.

Para hacerse una idea del poder solubilizante, se dan unos valores experimentales a título de ejemplo.

25.

Solubilidad en 100 ml. de metilidenoglicerol al 100% a una temperatura de 20°C.: Amidopirina: 67 grs.; Guayacolglicerileter: 63 grs.; Meprobamato: 45 grs.; Cloramfenicol: 24 grs.; Sulfanilamida: 22 grs.; Sulfametacina: 40

grs.; Pentotal: 30 grs., Sulfametazol: 25 grs.; Sulfatiazol: 15 grs.; Cafeína: 7 grs.; Beronal: 5 grs.; Prednisolona: 5 grs; Luminal: 4 grs.; Hidrocortisona: 4 grs.; Teofilina: 3 grs.; Nitrofurantoina: 1 grs.

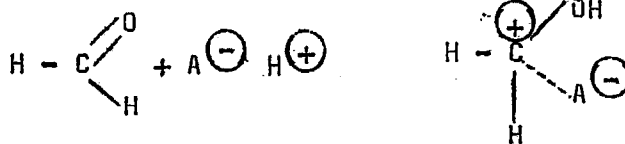
5. O sea que el Metilidenoglicerol utilizado, dada su baja toxicidad, su carencia de acción farmacodinámica, la buena estabilidad tanto de él mismo como de los productos disueltos, junto con su poder solubilizante lo hace un producto ideal para su empleo en la industria farmacéutica, veterinaria y en general para todo problema de solubilidad y estabilidad.

= . =

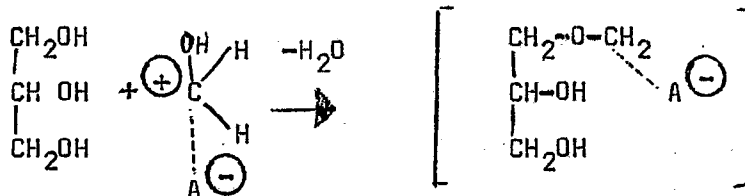
REIVINDICACIONES

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

1. Procedimiento para la preparación de metilidenoglicerol, caracterizado porque se somete a reacción de condensación un mol de glicerina con un mol de formaldehído en presencia de un agente catalizador ácido, según el esquema de reacción intermedia.

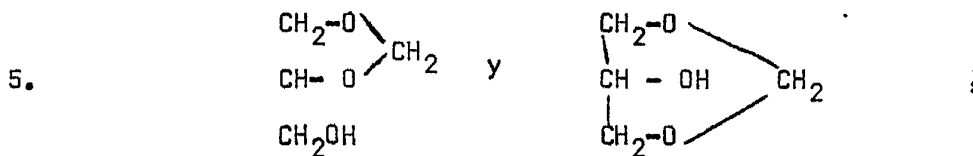


25.



con desplazamiento del equilibrio por eliminación acetotró-

pica del agua formada, de cuyo intermediario se deriva la obtención inmediata de los isómeros α , β y $\alpha\alpha'$, respectivamente de las fórmulas



separables por precipitación de sus correspondientes benzoatos, hidrolizables a su vez en medio básico.

10. 2. Procedimiento para la preparación de metilideno-glicerol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a maquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 DIC. 1978
p.a.

M.^a LUISA ISERN

p. p.



Firmado: JESUS PICAZO