



226473

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES FOSFORICOS DE LA LACTOSA", a favor de FARMACEUTICI ITALIA S.A., de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN, (Italia), via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres fosfóricos de la lactosa.

- Ya se conocen procedimientos para obtener ésteres fosfóricos de los hidratos de carbono y de los alcoholes polivalentes, con los cuales se prepara por ejemplo los ésteres monofosfóricos de la glucosa y de la sacarosa haciendo actuar, a baja temperatura, el oxiclорuro de fósforo sobre una solución acuosa de azúcar, en presencia de carbonato o de hidrato de calcio. De esta manera se obtiene la sal de calcio del éster de ácido fosfórico, insoluble en alcohol, y que es preci-
- 5.
- 10.

220473²F



5. pitado a continuación de la solución concentrada de reacción por adición de alcohol. De todos modos, la sal de calcio así obtenida está impurificada por elevados porcentajes de cloruro de calcio, que puede ser eliminado solamente por precipitación y lavajes repetidos con alcohol. Cuando se opera sobre la levulosa, lactosa y maltosa, la citada eliminación del cloruro de calcio resulta prácticamente imposible a causa de la formación de combinaciones estables del éster fosfórico con el cloruro de calcio.
10. La solicitante ha encontrado entretanto que es posible obtener ésteres fosfóricos de la lactosa en forma de sus sales sódicas, haciendo actuar directamente a temperatura muy baja, el oxiclорuro de fósforo sobre la lactosa en presencia de piridina. Luego se hace subir la temperatura hasta aproximadamente 0°, y se la mantiene a poco más o menos este valor durante un tiempo más bien largo.
15. En seguida se calienta, agitando, durante muchas horas; la piridina es eliminada después por destilación al vacío. Se recoge el residuo seco con hielo, se neutraliza con NaOH y se filtra. La sal sódica del éster es precipitada con alcohol y dializada en agua corriente, precipitada nuevamente y se_cada al vacío.
20. E J E M P L O.
25. 1 kg de lactosa, de punto de fusión 211°, es calentado durante 12 horas en la estufa bajo vacío a 80°. Se lo introduce en un aparato provisto de agitador, cuidadosamente protegido contra la humedad y se lo trata con 10 litros de piridina anhidra. Se lleva la suspensión a una temperatura de -30° y se introduce lentamente, gota a gota, 0.5 litro de oxiclорuro de fósforo. Se hace subir la temperatura a 0°, y
- 30.

226473⁻²



se la mantiene a este valor durante 90 minutos. Se calienta durante 12 horas a 40°, siempre agitando. Se elimina la piridina por destilación al vacío a 60°, hasta sequedad. Se recoge el residuo con hielo, se neutraliza con hidrato de sodio al 30%, se filtra y se precipita la sal sódica del éster con alcohol. Se dializa durante 48 horas en agua corriente, se precipita nuevamente y se seca al vacío, a 60°.

- 5.
- Se obtiene así, bajo forma de polvo moreno inodoro, desprovisto de sabor, la sal sódica del éster trifosfórico de la lactosa, con un tenor en fósforo de 13.1%, correspondiente a la fórmula $C_{12}H_{19}O_{11}(Na_2PO_3)_3$, con un peso molecular de 714.31. El producto citado, inyectado a un animal lipémico ejerce una acción antilipémica considerable. Esta acción antilipémica se manifiesta asimismo por un aumento del porcentaje de transmisión en el espectrofotómetro de Beckmann, operando según la técnica de Seifter, consistente en la incubación a 22° de plasma lipémico de perro con plasma de ratón tratado con la substancia y leyendo en el Beckmann el porcentaje de transmisión en el momento de la unión de los plasmas y varias horas después.
- 10.
- 15.
- 20.

El producto, que no tiene acción anticoagulante, es el primer producto de síntesis empleable en la terapia por su acción antilipémica, pudiendo no obstante ejercer asimismo otras acciones más importantes.

- 25.
- La invención en su esencialidad puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 30.



- 2

N O T A

226473

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 1700 del 3 de Febrero de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de ésteres fosfóricos de la lactosa, caracterizado por el hecho de que la lactosa es tratada directamente con oxicloriguro de fósforo, en presencia de piridina y a baja temperatura.
 10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque luego se hace subir nuevamente la temperatura aproximadamente a 0°C, y se la mantiene a este valor durante cierto tiempo.
 15. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se continúa el calentamiento, agitando, y se destila luego la piridina hasta sequedad.
 20. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que finalmente el residuo es dializado.
 5. Procedimiento para la preparación de ésteres fosfóricos de la lactosa.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuatro hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Febrero de 1956.

FARMACEUTICI ITALIA S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr: mor
mp.