

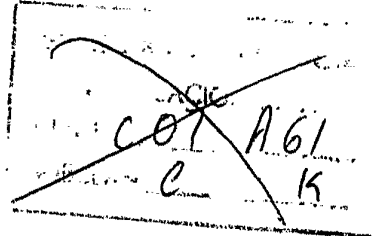
MO/mc.PS19574-SN

38525421



Int Cl.⁴ C07C143/164//A61K31/075

385254



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de J. URIACH Y CIA., S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Bruch, 49, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN DIETER ~~RETÍLICO~~ DE UN DIHIDROXIÁCIDO DE INTERÉS FARMACÉUTICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

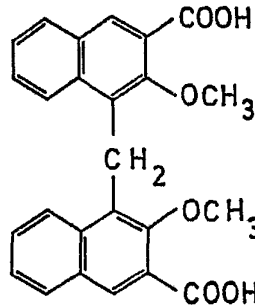
Algunas sustancias terapéuticamente activas requieren, para su administración continuada o para un determinado tipo de aplicación, de algún cambio físico o químico que elimine sus efectos secundarios indeseables.

5. La invención está comprendida dentro del campo de esta clase de necesidades y tiene por objeto aportar a la técnica un procedimiento para la obtención de un nuevo derivado del ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-naftoi-
co) que posee la propiedad de atribuir una gran insolubilidad a aquellos fármacos que pueden combinarse químicamen-
- 10.

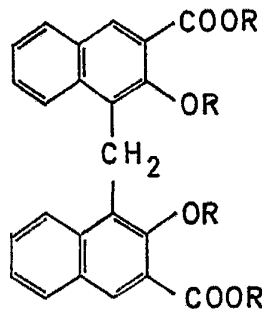


te con él, favoreciendo así su parcial o total no absorción y disminuyendo o eliminando en consecuencia sus efectos secundarios.

5. El procedimiento está encaminado, más concretamente, a la obtención del diéter metílico, denominado 4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoico), de fórmula:

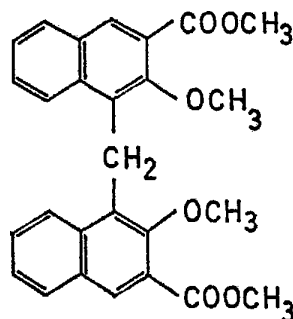


y consiste esencialmente en someter un compuesto de fórmula general:



(I)

10. en la que R puede ser hidrógeno o un metal alcalino, a metilación mediante un agente metilante convencional, tal como diazometano o ioduro de metilo, de manera que se obtiene el 4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoato de metilo), de fórmula estructural:



(II)

385254¹ 01



y que es sometido posteriormente a saponificación para obtener el producto deseado, definido al principio.

Esta segunda parte del procedimiento, o sea la saponificación, se lleva a cabo preferentemente a temperaturas superiores a los 100°C.

5.

Cuando el radical R de la fórmula I es hidrógeno, la substancia de partida es el ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-naftoico) ó ácido embónico y la metilación se lleva a cabo preferentemente con diazometano. En el caso de ser R un metal alcalino, por ejemplo potasio, la substancia de partida es la sal tetrapotásica del propio ácido embónico, que es metilada con yoduro de metilo preferentemente.

10.

En las dos reacciones se puede utilizar los disolventes orgánicos convencionales, compatibles con la naturaleza de las substancias reaccionantes.

15.

El ejemplo siguiente muestra, a título meramente indicativo y no limitador del alcance de la presente invención, una forma preferida de técnica operatoria para llevar a la práctica la misma.

20.

E J E M P L O.

Se suspende 135 g de sal tetrapotásica del ácido embónico 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-naftoico) en 300 ml de acetona y 320 g de yoduro de metilo. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 48 horas. Se filtra el yoduro potásico que se ha separado y se lava con 50 ml de acetona. La solución filtrada, junto con la acetona de lavado, se deja cristalizar en la nevera durante 24 horas, al cabo

25.



385254

de cuyo tiempo han aparecido unos cristales amarillentos. Se leva la masa cristalina con acetona fría y se seca en corriente de aire, resultando unos cristales blancos del diester metílico del ácido 4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoico).

5.

Punto de fusión: 133-5°C

Rendimiento: 41,2%

Análisis elemental:

Calculado: C = 72,96%, H = 5,44%

10.

Encontrado: C = 72,62%, H = 5,33%

Se tratan 20 g del producto obtenido anteriormente, con 400 ml de una solución 1N de hidróxido potásico en dietilenglicol. Se calienta entre 120 y 130°C durante 90 minutos, se deja enfriar, se vierte sobre agua y se acidifica hasta pH = 3 con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra, se lava con agua abundante y se seca. El producto seco es calentado a reflujo con 350 ml de acetona anhidra, durante una hora. Se filtra y se seca en corriente de aire, obteniéndose el diéter metílico del ácido 4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoico) en forma de compuesto blanco.

15.

20.

Punto de fusión: 273-5°C

Rendimiento: 72%

Análisis elemental.

Calculado: C = 72,08%, H = 4,85%

25.

Encontrado: C = 72,20%, H = 4,85%

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características no esenciales, tales como los medios y aparatos empleados

385254²¹⁰



en la puesta en práctica de la misma, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

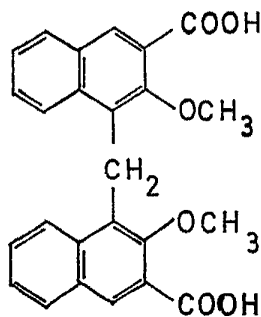
- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente paten-

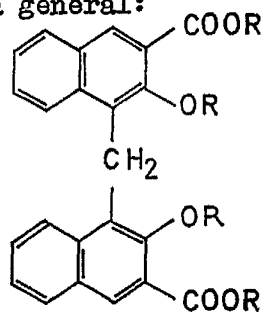
5. te de invención:

1. Procedimiento para la obtención de un diéter metílico de un dihidroxiácido de interés farmacéutico, de fórmula:



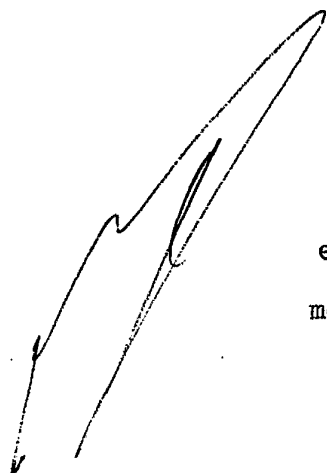
caracterizado esencialmente por el hecho de someter un com-

10. puesto de fórmula general:



(I)

en la que R puede ser hidrógeno o un metal alcalino, a metilación mediante un agente metilante, obteniéndose el

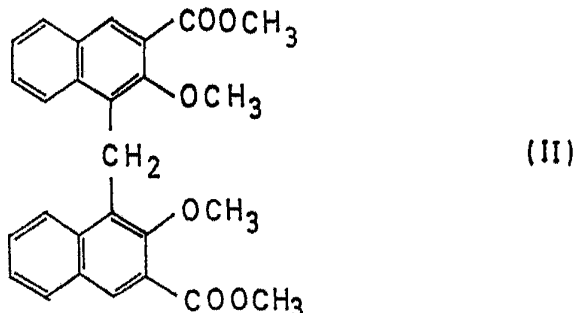


385254

210



4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoato de metilo) de fórmula:



que es sometido ulteriormente a saponificación para dar el producto final, definido antes.

5. 2. Procedimiento para la obtención de un diéter metílico de un dihidroxiácido de interés farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar el ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-naftoico) con diazometano, para la obtención del 4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoato de metilo).
10. 3. Procedimiento para la obtención de un diéter metílico de un dihidroxiácido de interés farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que el 4,4'-metilenbis-(3-metoxi-2-naftoato de metilo) es obtenido por reacción de la sal tetrapotásica del ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-naftoico) con ioduro de metilo.
15. 4. Procedimiento para la obtención de un diéter metílico de un dihidroxiácido de interés farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que la saponificación se
- 20.



385254

lleva a cabo a temperaturas superiores a los 100°C.


5. Procedimiento para la obtención de un diéter metílico de un dihidroxiácido de interés farmacéutico.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 21 octubre de 1970

J. URIACH Y CIA., S. A.

p.a.


E. PONTI

