

S/Ref. EL/mb/6148

N/Ref. O.G. 30.085/mc.

437738

PATENTE DE INVENCIÓN

Int. Cl. C07C/A61K

CONCEDIDA  
22 SET. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

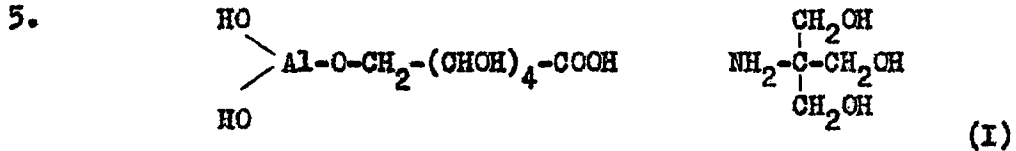
Sobre:

"MÉTODOS DE PREPARACIÓN INDUSTRIAL DE TRIS(HIDROXIMETIL)-  
AMINOMETANO-GLUCONATO-DIHIDROXO-ALUMINATO".

Solicitante: La Sociedad anónima italiana: SCHARPER S.p.A. PER  
L'INDUSTRIA FARMACEUTICA, domiciliada en: Via Gio  
vanni XXIII - RODANO (Milan).

Inventor: D. Massimo Fazzini, italiano.

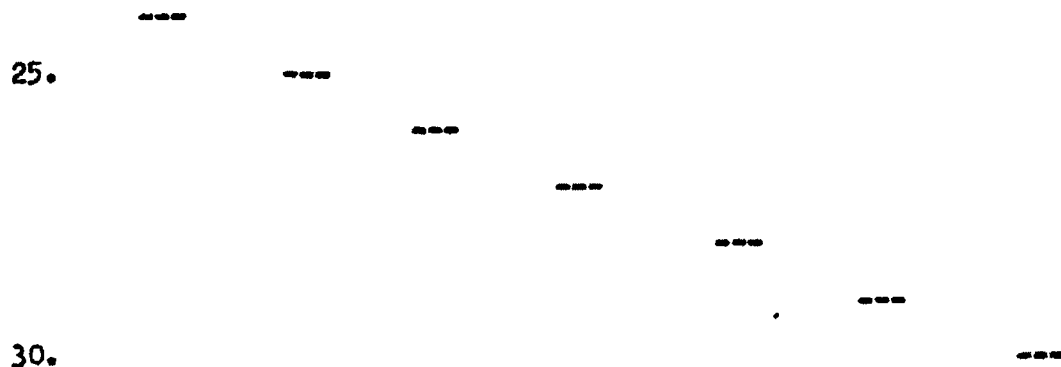
Esta invención se relaciona con un nuevo método de preparación industrial de tris(hidroximetil)-aminometano-gluconatodihidroxo-aluminato, de fórmula empírica  $C_{10}H_{23}O_{12}N Al$ , peso molecular de 376,27 y siguiente fórmula estructural:

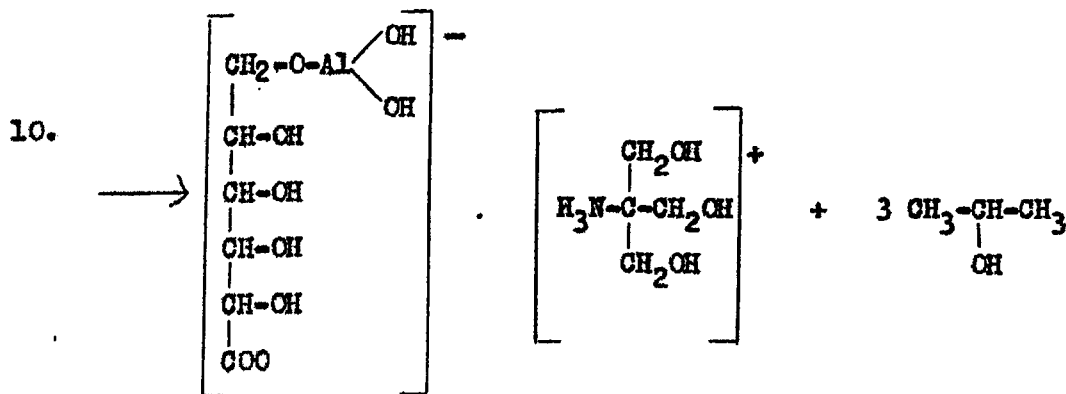
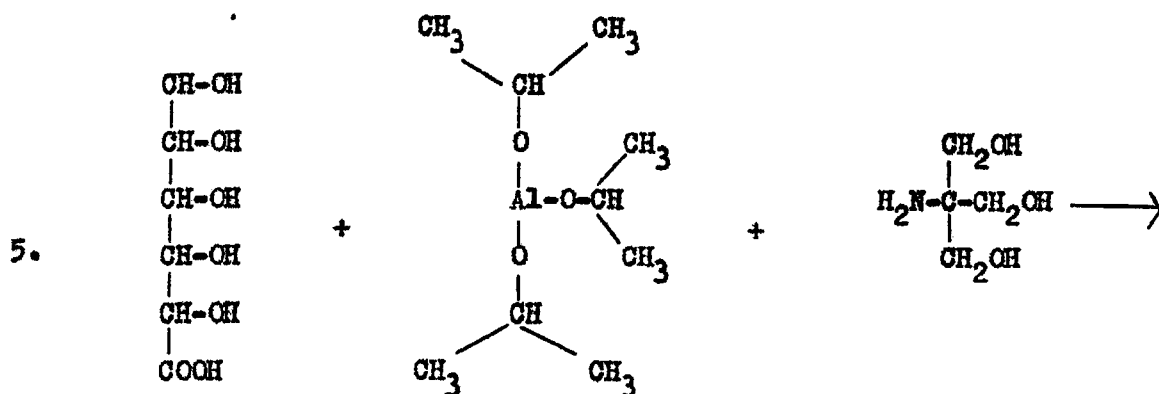


10. El compuesto, tal como es proporcionado por el método según la invención, se conoce ya en la literatura (véase *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 56, nº 2, febrero de 1967); por su elevada capacidad neutralizadora por unidad de peso, se conoce ya la actividad de este compuesto, que ha sido estudiado como antiácido ideal.

15. Sin embargo, los métodos conocidos y descritos que se usan para obtener dicho producto (I) son sólo y exclusivamente adecuados para métodos de laboratorio, al tiempo que resultan inaceptables para producciones industriales debido a dificultades intrínsecas y objetivas, como resulta evidente para los expertos en la materia.

20. Para evitar tal desventaja, la presente invención propone un método de preparación industrial de tris(hidroximetil)-aminometano-gluconato-dihidroxo-aluminato según el siguiente esquema de reacción:





15. Particularmente, de acuerdo con la invención, se obtiene una solución del ácido D-glucónico a partir de gluconolactona mediante solución e hidrolisis en agua, reaccionándose primeramente esta solución de ácido D-glucónico con isopropilato aluminico y luego el gluconato aluminico con trishidroximetilaminometano para obtener el producto (I).

20.

La presente invención puede entenderse más claramente mediante la siguiente versión ejemplificativa de la misma, -- ofrecida simplemente a modo de indicación no limitativa.

Ejemplo

25. Se disolvieron 375 g de gluconolactona en 720 ml de agua bajo agitación mecánica en un vaso de 2 litros; el tiempo requerido para una completa solución y la resultante de -- D-gluconolactona a ácido D-glucónico fue aproximadamente de 3 horas. Se obtuvo una solución de ácido D-glucónico, cuyo --

30. análisis mostró una titulación del 44,3%.

En un matraz de 3 litros se cargaron 810 ml de solución de ácido glucónico al 44,3%, 1.200 ml de agua y 381 g de isopropilato aluminico. Bajo agitación, se puso la mezcla a --  
5. 65°C, se dejó luego completar la solución (unas 3 horas), se enfrió y se precipitó con unos 1.200 ml de acetona, se filtró, se lavó seguidamente en su totalidad amasando el producto dos veces con 200 ml de acetona y se secó al vacío en una estufa - a 45-50°C.

Se obtuvieron 440 g de producto: rendimiento, 88%;  
10. titulación, 94,5%.

Se disolvieron 20 g de gluconato aluminico al 94,5% (0,737 mol 100%) (peso molecular = 256,17; titulación, 94,5%) en 50 ml de agua. Bajo agitación, se añadió esta solución con 8,93 g (0,737 mol) de tris-hidroximetil-aminometano (peso molecular = 121) disuelto en 15 ml de agua, se dejó enfriar bajo  
15. agitación durante 30 minutos (solución completa) y seguidamente se evaporó mediante secado por pulverización. Se obtuvieron 28,5 g. de producto de fórmula (I).

La capacidad neutralizadora del producto obtenido de acuerdo con la invención era aproximadamente de 110-120 ml de  
20.  $\text{ClH } 0,1 \text{ N}$  sobre un producto perfectamente anhidro.

Aunque sólo se ha descrito una versión del método según la invención, los expertos en la materia pueden idear ahora fácilmente muchos cambios y modificaciones, todos los cuales  
25. deberán considerarse incluidos en el ámbito de la presente invención.

#### N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte -  
años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, debe  
30. rá recaer sobre: "METODO DE PREPARACION INDUSTRIAL DE TRIS(HI-

DROXIMETIL)-AMINOMETANO-GLUCONATO-DIHIDROXO-ALUMINATO", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Italia nº 23080 A/74 de fecha 22 de Mayo de 1.974, según las características esenciales de las siguientes:

5.

REIVINDICACIONES

1ª.- Método de preparación industrial de tris(hidroxi metil)-aminometano-gluconato-dihidroxo-aluminato, caracterizado porque primeramente se reacciona ácido D-glucónico con isopropilato aluminico y luego reaccionando producto de gluconato con tris(hidroxi metil)-aminometano.

10.

2ª.- Método de preparación industrial de tris(hidroxi metil)-aminometano-gluconato-dihidroxo-aluminato, según la reivindicación 1, caracterizado porque la primera operación consiste en obtener, a partir de gluconolactona y mediante solución e hidrolisis en agua, una solución de ácido D-glucónico, que se reacciona con isopropilato aluminico.

15.

3ª.- Método de preparación industrial de tris(hidroxi metil)-aminometano-gluconato-dihidroxo-aluminato, según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha primera reacción entre ácido glucónico e isopropilato aluminico se lleva a cabo en agua bajo agitación mecánica, a una temperatura del orden de 30 a 80°C y preferiblemente de 60 a 70°C.

20.

4ª.- "METODO DE PREPARACION INDUSTRIAL DE TRIS(HIDROXI METIL)-AMINOMETANO-GLUCONATO-DIHIDROXO-ALUMINATO".

25.

Según queda sustancialmente descrito en la presente

...../.....

Memoria que consta de seis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAY. 1975

SCHARPER S.p.A. PER L'INDUSTRIA  
FARMACEUTICA

5.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

P. P.

Firma de Francisco Cabrerizo