

Int. Cl.<sup>4</sup> CO7C 53/124/AGIX3/19

Int. Cl.<sup>4</sup> CO7C

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

a favor de LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Vizcaya, 417, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SALES ALCALINAS DEL ÁCIDO 4-HIDROXIBUTÍRICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El interés farmacológico y terapéutico del ácido 4-hidroxitbutírico, ya sea en forma libre como de sus sales alcalinas, especialmente la sal sódica, queda ampliamente expuesto en la patente española nº 302.338, que se refiere
5. a un procedimiento para la preparación de soluciones acuosas tamponadas, de sales alcalinas del ácido 4-hidroxitbutírico, de la propia solicitante. La utilidad y valor de esta substancia queda demostrada por la continuada utilización terapéutica de la misma a lo largo de diez años.
10. La conveniencia de poder disponer de productos

cristalizados y de elevado grado de pureza ha conducido al estudio de diversos procedimientos para la obtención de es ta sal y que constituyen el objeto de la presente invención.

5. El 4-hidroxibutirato sódico es, por naturaleza química, un producto soluble en agua, que podría ser obtenido por neutralización directa del ácido 4-hidroxi-butírico mediante soluciones acuosas de hidróxido o de carbonato sódico, o cualquier otra sal sódica de ácido más débil que el 4-hidroxibutírico, No obstante, el 4-hidroxibutirato formado resulta de muy difícil cristalización, debido a su gran
10. solubilidad en el agua y al carácter higroscópico que presenta. Tampoco resulta adecuada la concentración de las so luciones acuosas y posterior evaporación hasta sequedad por medio de atomización, concentración a vacío en aparatos del tipo rotavapor, evaporación en película u otros, ya que las
15. impurezas procedentes de la salificación, tales como exceso de ácido o base, otros productos formados, e incluso las im purezas procedentes de los productos utilizados, se van con centrando en el 4-hidroxibutirato que se obtiene.

20. La presente invención tiene por objeto eliminar estos inconvenientes, para lo cual utiliza un nuevo procedimiento de obtención de sales alcalinas del ácido 4-hidro xibutírico, en forma cristalizada anhidra, de fórmula general:

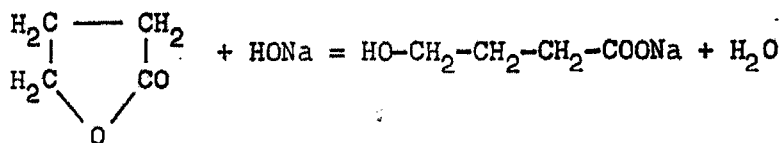


en la que Me representa un metal alcalino, especialmente so dio. La particularidad reside en el hecho de hacer reaccionar la gamma-butirolactona con la base correspondiente

al metal representado por Me, en cantidades estequiométricas y en un medio alcohólico, ya sea en forma de soluciones previamente preparadas, o bien formadas directamente en el seno de la reacción.

5. La gamma-butirolactona puede ser utilizada en forma pura o de solución alcohólica, y el alcohol utilizado como disolvente puede ser un alcohol inferior tal como el metanol, etanol, isopropanol o las combinaciones técnicamente posibles de ellos.

10. En el caso concreto de la obtención del 4-hidroxibutirato sódico, la reacción procede rápidamente de acuerdo con el esquema



y la substancia formada es lo suficientemente soluble en el medio hidroalcohólico resultante de la reacción, para quedar en solución si la temperatura es la adecuada. La solución puede ser filtrada para separar las impurezas groseras y los productos insolubles, como el carbonato sódico presente por la carbonatación de la sosa.

20. Al enfriarse la solución caliente, se cristaliza el 4-hidroxibutirato sódico en forma de cristales blancos cuyo aspecto varía según la concentración, temperatura y otros factores propios de la cristalización.

25.

Los cristales de 4-hidroxibutirato sódico formados se separan por filtración y lavan con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico frío, se escurren y secan en

vacío a 60°C por cualquier otro procedimiento adecuado.

La solución alcohólica madre puede proporcionar, por concentración, una nueva cantidad de producto.

5. El rendimiento depende de las condiciones operatorias, así como del aprovechamiento que se haga de las soluciones madre. Operando en las condiciones óptimas y en un sistema de fabricación semicontinuo, en el que las soluciones madre son incorporadas a la síntesis siguiente, el rendimiento puede llegar a ser del 95% y la riqueza del producto superior al 99%.

10. Para la preparación de la solución alcohólica de HONa pueden utilizarse diversos alcoholes, como el metanol, etanol o isopropanol, de preferencia anhidros, ya que la introducción de agua en el sistema, si bien no impide la reacción, dificulta la cristalización del producto formado y disminuye el rendimiento.

15. La gamma-butirolactona que se utilice debe ser rectificada y anhidra, y si conviene, puede ser empleada diluída adecuadamente en alcohol.

20. Los siguientes ejemplos ilustran ulteriormente la invención sin limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1.

25. En un matraz de 2 litros de capacidad, provisto de agitación, reflujo y boca de carga, se introduce 86 g (1 mol) de gamma-butirolactona y se diluye con 400 ml de etanol de 96°. Se agita para uniformar y se añade en forma continuada y lenta una solución de 40 g (1 mol) de HONa en 400 ml de etanol de 96° previamente preparada, manteniendo

en marcha, durante la adición, la agitación y el reflujo.

La reacción es exotérmica y el precipitado que pudiera formarse se redisuelve por sí solo. Finalizada la reacción se calienta a reflujo durante unos 15 minutos para conseguir la solubilización total, se añade una punta de carbón decolorante y se mantiene la ebullición con reflujo durante otros quince minutos, después de lo cual se filtra en caliente y deja reposar durante 24 horas para que cristalice.

5.

10.

Los cristales formados son filtrados a vacío, escurridos lo mejor posible, lavados con 20 ml de acetona y secados a 50°C en estufa de vacío.

15.

De esta manera se obtiene 78 g de 4-hidroxibutirato sódico de una pureza de 99,3%, siendo el rendimiento resultante de 62% sin aprovechamiento de la solución madre. El producto obtenido es un sólido cristalino, blanco ligeramente nacarado e higroscópico, soluble en agua y etanol en caliente, prácticamente insoluble en éter, cloroformo y acetona y con punto de fusión entre 144 y 146°C. El análisis elemental arroja los siguientes valores:

20.

Carbono.....	:	39,1%	(teórico: 38,09%)
Hidrógeno.....	:	5,5%	( " 5,59%)
Sodio.....	:	18,3%	( " 18,23%)

25.

El producto obtenido corresponde a la fórmula empírica  $C_4H_7O_3Na$ , y el análisis cualitativo y cuantitativo por método potenciométrico demuestran una ausencia de acidez o alcalinidad libres y una riqueza de 99,3% como 4-hidroxibutirato sódico.

EJEMPLO 2.

- En un reactor de acero inoxidable de 100 litros de capacidad, provisto de agitación, reflujo y boca de carga, se introduce 65 litros de alcohol metílico y 4 kg (100 moles) de HONa puro de lentejas, se agita hasta disolución y se añade 8,6 kg (100 moles) de gamma-butirolactona pura, manteniendo la agitación y el reflujo durante el tiempo que dura la adición de reactivos (aproximadamente 2 horas). Seguidamente se filtra en caliente y la solución es pasada a un concentrador, donde se reduce hasta dos tercios de su volumen inicial, destilando y recuperando una parte del metanol utilizado. La solución concentrada pasa a un cristali-zador y se deja en reposo para que cristalice. Los cristales formados se filtran y escurren bien. La solución madre meta-nólica se concentra de nuevo, con lo que proporciona una nueva cantidad del producto cristalino. Todo el producto obtenido se lava con isopropanol frío y se deseca en vacío.

- De esta manera se obtiene 11,5 kg de 4-hidroxibu-tirato sódico de características similares a las descritas en el ejemplo 1. El rendimiento operatorio es de 91%.

- Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características no esenciales empleados en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del marco de las siguientes reivindicaciones.

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de sales alcalinas del ácido 4-hidroxibutírico, de fórmula general



en la que Me representa un metal alcalino, especialmente so dio, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccion ar la gamma-butirolactona con la base correspondiente al metal representado por Me, en solución alcohólica, previamente preparada o formada en el seno de la reacción.

10.

2. Procedimiento para la obtención de sales alcalinas del ácido 4-hidroxibutírico, de acuerdo con la rei vindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que la gamma-butirolactona es utilizada en forma de solución alcohólica.

15.

3. Procedimiento para la obtención de sales al calinas del ácido 4-hidroxibutírico, de acuerdo con las rei vindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por el hecho de que el alcohol utilizado como disolvente en las solu ciones es un alcohol inferior tal como el metanol, el etanol, el isopropanol o sus combinaciones.

20.

4. Procedimiento para la obtención de sales alcalinas del ácido 4-hidroxibutírico.

Todo ello según queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ocho hojas

foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 2 de julio de 1.975

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S.A.

P.a.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.