



(19) ES	(11) NÚMERO <b>482073</b>	(10) A2
	(21) FECHA DE PRESENTACIÓN <b>29 de Junio 1979</b>	

**CERTIFICADO DE ADICION**

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

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(61) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
(54) TITULO DE LA INVENCIÓN		
Mejoras en la patente principal nº 478.590 por "Procedimiento de obtención de 3-metil-lactosa utilizable para la evaluación de la lactosa intestinal"		
C 13K 5/00		
(71) SOLICITANTE (S)		
Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Serrano, 117 Madrid-6		
(72) INVENTOR (ES)		
Mercedes Martínez Pardo, Paz García Montes, Alberto Sols, Manuel Martín Lomas		
(73) TITULAR (ES)		
Consejo Superior de Investigaciones Científicas		
(74) REPRESENTANTE		
D. Javier Trueba Gutierrez		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El procedimiento objeto de la patente principal consiste básicamente en efectuar una benzoilación de la  $\alpha$ -lactosa que conduce, entre otros productos, a la 1,2,6, 2', 3', 4', 6' - hepta - O - benzoil -  $\alpha$  - lactosa con un rendimiento del 25%. La metilación de este heptabenzoato da lugar, con rendimiento casi cuantitativo, a la 1,2,6, 2', 3', 4'-6'-hepta - O - benzoil -3-O-metil lactosa. Finalmente, la desbenzoilación de este producto conduce a la 3-metil lactosa como un sólido amorfo.

En la patente principal, la metilación del heptabenzoato, obtenido por benzoilación de  $\alpha$ -lactosa, se llevaba a cabo empleando como agente metilante diazometano disuelto en diclorometano y en presencia de trifluoruro de boro eterato.

Sin embargo el empleo de diazometano presenta grandes dificultades cuando se intenta emplear a escala industrial debido a su toxicidad y a su alto grado de explosividad. Por otra parte la metilación con diazometano transcurre muy lenta.

Esto nos ha obligado a buscar otro agente metilante que simplifique esta etapa en el procedimiento de preparación de la 3-metil lactosa.

Las mejoras a la patente número 478.590, que constituyen el objeto de este certificado de adición, consiste en emplear como agente metilante trifluorometan-sulfonato de metilo en presencia de una 2,6-di-t-butil piridina.

Para una mejor comprensión de este procedimiento se expone a continuación un ejemplo que no debe considerarse como limitativo.

EJEMPLO

Preparación de 3-metil lactosa

A una solución, enfriada en baño de hielo, de  $\alpha$ -lactosa (20g) en hidróxido sódico al 20%, se añade cloruro de benzoilo (100 ml), gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agita durante 1 h, se deja enfriar durante 1 h, a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtra y se lava con agua hasta neutralidad, y se extrae con metanol caliente. La masa siruposa residual cristaliza de cloroformo-metanol para dar 16 g de 1,2,6,2',3',4',6'-hepta-O-benzoil- $\alpha$ -lactosa, p.f. 195-197°. A este compuesto (1 g) en diclorometano seco (6 ml) se añade 2,6-di-t-butil-4-metil piridina (4 g), se pasa corriente de nitrógeno a la mezcla mientras se adiciona trifluorometan-sulfonato de metilo (1,7 ml). El matraz se cierra y se calienta a 80° durante 4 h. Al

cabo de este tiempo la mezcla de reacción se enfría, se lava con ácido clorhídrico 2N (2 x 2 ml) y la fase orgánica se seca ( $\text{SO}_4\text{Mg}$ ) y se concentra a sequedad. El residuo -  
cristaliza de cloroformo-metanol (4:1 v/v), para dar 1, 2, 6, 2', 3', 4', 6'-hepta-O-  
benzoil-3-O-metil lactosa (1g), p.f. 204-206°. Este producto (10 g) se disuelve en -  
5 dioxano seco (20 ml) y metanol absoluto (20 ml) y a la solución se añade metóxido sódico 0,2N en metanol (50 ml) y se deja estar a temperatura ambiente durante media hora. La solución se neutraliza con Amberlita IR 120 ( $\text{H}^+$ ), se filtra y se concentra a sequedad. El residuo (producto siruposo) aparece impurificado con pequeñas cantidades de productos secundarios en cromatografía en capa fina (acetona-agua 17:3). Una muestra  
10 del producto se ha purificado cromatográficamente. Esta muestra (producto siruposo) muestra características espectroscópicas (IR, RMN) de acuerdo con la estructura propuesta. La hidrólisis ácida y enzimática del producto conduce a galactosa y 3- metil lactosa.

### REIVINDICACIONES

15 Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

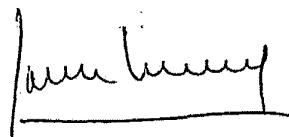
1) Mejoras en la patente principal nº 478.590 por "Procedimiento de obtención de 3-metil-lactosa utilizable para la evaluación de la lactosa intestinal", caracterizadas porque la metilación del heptabenzoato obtenido por benzoilación de  $\alpha$ -lactosa se realiza empleando como agente metilante trifluorometan-sulfonato de metilo en -  
20 presencia de una 2, 6-di-t-butil piridina, dando lugar a la 1, 2, 6, 2', 3', 4', 6'- hepta-O-benzoil-3-O-metil lactosa

2) Mejoras, caracterizadas porque la metilación se lleva a cabo a una temperatura de 80° y durante un periodo de tiempo de 4 horas.

25 3) Mejoras en la patente principal nº 478.590 por "Procedimiento de obtención de 3-metil-lactosa utilizable para la evaluación de la lactosa intestinal", tal y co-

mo se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 4 páginas escritas por una sola cara.

Madrid, 29 de Junio de 1979

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan Luis', written over a horizontal line.Handwritten initials or a signature, possibly 'LJ', located in the bottom left corner of the page.