

0581 037



194233

194233

*Memoria Descriptiva
de la
Patente de Invención*

que por 20 años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la firma **KNOLL, A.-G. CHEMISCHE FABRIKEN**, de nacionalidad alemana, residente en **LUDWIGSHAFEN AM RHEIN-ALEMANIA**, por: PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE SALES ORGANICAS DEL ACIDO γ -METILO-MERCAPTO- α -AMINO BUTIRICO RESPECTIVAMENTE DE SUS N-ACILO DERIVADOS.-

-Memoria descriptiva-

Cómo se sabe el ácido γ -metilo-mercapto- α -aminobutirico (Metionina) encuentra un vasto empleo en la terapia para la protección del hígado cuyo efecto se inyecta subcutanea- o intravenosamente. En ayuda de ésta terapia gusta agregar Cholina como sustancia activa orgánica propia, del hígado en forma del cloruro comercialmente usado.

5

Cómo la Metionina pura solamente es soluble hasta un 3% en agua bajo una temperatura normal y la dosis terapéutica alcanza a 5 g de Metionina, se debe inyectar grandes cantidades de líquido. Tales inyecciones son igualmente desagradables para el médico como para el enfermo y mejor sería evitarlas.

10



15

Mientras que los amino-ácidos por su caracter in-
constante con bases de nitrógeno no forman sales duraderas,
se encontraba, que se podía elaborar el ácido γ -Metilmer-
capto- α -aminobutírico una sal orgánica, fácilmente solu-
ble y duradera, transformándolo con cantidades equimolares
de la base de amonio cuaternaria Cholina. Tal solución de
la sal de Metionincholina no contiene ninguna materia de
lastre, sino únicamente los componentes eficaces deseados
para la terapia de protección del hígado.

20

25

Además se ha encontrado, que se puede elaborar de
igual manera las sales de Cholina con ácidos γ -metilmer-
capto- α -aminobutíricos al nitrógeno acilados por medio de
la unión del ácido y de la base en cantidades equivalentes.
Estas sales en comparación con las composiciones no aciladas
tienen la ventaja, de que sus soluciones acuosas reaccionan
en forma neutral, factor importante, que ofrece la ventaja
esencial para el empleo de éstas soluciones acuosas para
inyecciones frente a las soluciones de la metionin-Cholina
debilmente básica. Las composiciones de Metionin-Cholina res-
pectivamente sus N-Acilo-derivados se puede elaborar también a
de la manera, que se transforma una sal de la Metionina res-
pectivamente de la Acilo-Metionina- preferentemente la sal
del álcali - con la cantidad equivalente de Cholina Acida-
mineralica y convenientemente en un medio de solución, en la
cual la sal alcalina recibida por la transformación es inso-
luble. En lugar de una sal metálica de la Metionina respec-
tivamente de la Acilo-Metionina se puede usar también sus-
tancias, que forman sales metálicas, como p. ej. Metionina
respectivamente Acilo-Metionina y álcali óxido hídrico ó ál-
cali alcoholado. Con las sales encontradas de la Metionin-Cho-
lina respectivamente con sus N-Acilo-derivados existe la po-
sibilidad, de elaborar soluciones acuosas de un contenido de
30% y más y un contenido del 20% de Cholina, que se puede

30

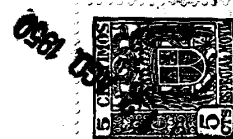
35

40

45

esterilizar bajo calor sin peligro a descomposición y que son ilimitadamente estables.

Ejemplos-



50

1.) Una solución de Cholina-base, elaborada de 13,9 g de cloruro de cholina y óxido de plata, correspondiente a 20 g de nitrato de plata, y 100 com de agua se agrega a una suspensión de 14,9 g de ácido γ -Metilomercapto- α -aminobutírico en 100 com de agua. Se disuelve la Metionina y la p_H se bajará a 9,5. Al evaporar el agua en el vacío queda restante el Cholina- γ -Metilomercapto- α -aminobutirato como una sal en cualquier relación soluble en agua y en forma de una masa vídriosa de la fórmula $C_{20}H_{25}O_3N_2S$.

55

60

2.) 17,1 g de la sal de sodio de la Metionina se pone a 60 com de agua agregando 13,9 g cloruro de cholina. Aumentándolo a 100 com de agua se recibe una solución de un contenido de Metionina de un 15%.

65

3) 14,9 g de Metionina y 13,9 g cloruro de cholina se suspende en 80 com de alcohol absoluto. Se agrega una solución de 4 g de sodio óxido hidrico en 40 com de Metanol. Se filtra del sodio cloruro precipitado y se evapora la lejía madre en el vacío. Se recibe m.o.m. 25 g de la sal de cholina del ácido γ -Metilomercapto- α -aminobutirico.

70

4) A una solución de 71,1 g cloruro de cholina en 200 com de alcohol absoluto se agrega revolviendo y enfriandola sodio etilado, recibido de 11,7 g de sodio en 250 com de alcohol absoluto. El cloruro de sodio precipitado se separa y a la solución alcoholica de la Cholina-base se agrega una solución de 97,3 g de Etilmetionina en 800 com de agua y se recibe una solución de reacción neutral. Después de la evaporación del agua y del alcohol en el vacío queda restante la sal de cholina de la etilmetionina como masa en forma de jarabe.

75



-REIVINDICACIONES-

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

80

1) Procedimiento para la elaboración de sales orgánicas del ácido γ -metilo-mercapto- α -aminobutírico respectivamente de sus N-Acilo-derivados, caracterizado de manera, que se transforma ácido γ -metilomercapto- α -aminobutírico respectivamente sus N-Acilo-derivados con cantidades equimolares de Cholina.

85

2) Procedimiento para la elaboración de sales orgánicas del ácido γ -metilo-mercapto- α -aminobutírico respectivamente de sus N-Acilo-derivados, caracterizado de manera, que se transforma una sal del ácido γ -metilomercapto- α -aminobutírico respectivamente sus N-Acilo-derivados - preferentemente una sal alcalina - con cantidades equimolares de una sal mineralica de Cholina en presencia de un medio apropiado de solución ó de dilución.

90

3) Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de consistir esencialmente en: PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE SALES ORGANICAS DEL ACIDO- γ -METILO-MERCAPTO- α -AMINO BUTIRICO RESPECTIVAMENTE DE SUS N-ACILO DERIVADOS.

95

Consta la presente memoria descriptiva de cuatro hojas numeradas y mecanografiadas en una sola cara.-

MADRID, agosto de 1950.-

RODOLFO DE LA TORRE

P. E.