



303289

303 289

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE
ACIDO LIPONICO", a favor de la firma alemana E. MERCK, A.G.,
domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= * =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que la lipoilpiridoxamina hasta ahora desconocida, así como sus sales de adición de ácido representan sustancias valiosas terapéuticamente. La lipoilpiridoxamina posee una actividad más elevada que el propio ácido lipónico, que es importante, por ejemplo como cofactor de la decarboxilación oxidativa de ácidos alfa-cetónicos. La nueva amida del ácido lipónico posee una afinidad muy elevada para la proteína enzimática de la dehidrogenasis del ácido lipónico, que es más elevada que la del substrato natural (ácido lipónico).



303289

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de este derivado del ácido lipónico, que consiste en que se hace reaccionar con piridoxamina un derivado alterado funcionalmente en el

5. grupo carboxilo con facultad de formar amida y eventualmente se transforma en forma usual la lipoilpiridoxamina así obtenida en una sal de adición de ácido.

Fundamentalmente se puede preparar el nuevo compuesto según todos los procedimientos usuales para

10. la preparación de amidas de ácido. En especial se puede aplicar el procedimiento usual para la síntesis péptida (ver, por ejemplo "Organic Reactions" tomo XII, pág. 157 y siguientes), esencialmente las reacciones

15. con anhídridos, imidazolidas y O-acil-urea mixtas. En especial resulta totalmente ventajoso para ello la reacción con un anhídrido mixto de ácido lipónico y un monoalquiléster de ácido carbónico. En este caso se puede realizar la preparación del anhídrido y acto seguido la reacción con piridoxamina en el mismo recipiente reaccional sin

20. aislar el anhídrido. El anhídrido mixto de ácido lipónico y un monoalquiléster de ácido carbónico se obtiene adecuadamente mediante reacción de ácido lipónico con, por ejemplo un éster de ácido halofórmico, como éster etílico del ácido clorofórmico.

25. La reacción de la piridoxamina con el anhídrido mixto se realiza ventajosamente a temperaturas inferiores (por debajo de 0°). A continuación se calienta lentamente la solución y se aísla, en forma usual, la lipoil-



303289

piridoxamina de la mezcla reaccional.

- Fundamentalmente también se puede efectuar la reacción de la piridoxamina con el anhídrido del ácido lipónico, sin embargo este compuesto solo es difícilmente elaborable, de forma que es esencialmente más ventajoso el camino sobre los anhídridos mixtos.
- 5.

- La lipoilpiridoxamina puede obtenerse ulteriormente mediante reacción de cloruro lipóilico con piridoxamina, por ejemplo accesible de una sal alcalina del ácido lipónico y cloruro de oxalilo, La condensación para llegar a la amida se realiza convenientemente en presencia de un agente básico, por ejemplo piridina, y adecuadamente a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente.
- 10.

- La lipoilpiridoxamina obtenida, puede transformarse según todos los métodos usuales en sales de adición de ácido tolerables fisiológicamente, Como ácidos pueden entrar en consideración; hidrácidos, como ácido clorhídrico y bromhídrico, y además en ácido metansulfónico, y el ácido p-toluolsulfónico.
- 15.
- 20.

- Una ventaja especial del nuevo compuesto consiste en que se presenta en las sales de adición de ácido de la lipoilpiridoxamina, una forma soluble en agua bien efectiva del ácido lipónico, por el contrario insoluble en agua. El clorhidrato, por ejemplo se deja recristalizar muy bien y es estable. El compuesto puede utilizarse por tanto en todas partes, donde se utilicen derivados de ácido lipónico solubles en agua.
- 25.



3289

Además la lipoilpiridoxamina es un derivado fisiológico, lipóideo soluble de la piridoxamina (vitamina B₆) y por esta razón también se puede utilizar ventajosamente como parte integrante de preparados de combinaciones vitamínicas,

5.

Los nuevos compuestos pueden disponerse en mezcla con vehículos de medicamento usuales en la medicina humana y en la veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración las materias orgánicas

10.

o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica o entérica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vaselina, colesteroína, etc.

15.

Para la aplicación parentérica se utilizan especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica pueden entrar en consideración de preferencia tabletas o grageas.

E J E M P L O

20.

5,01 g de ácido lipónico se disuelven en 100 cc de cloroformo. La solución se enfría a -25°C y se trata lentamente con 3,5 cc de trietilamina y a continuación con 2,5 cc de éster etílico de ácido cloroformico. Luego se agita durante 30 minutos a -25°C.

25.

6,6 g diclorhidrato de piridoxamina se hacen hervir con 100 cc de solución de metilato sódico etilalcohólica 0,5 n. La solución se evapora bajo condicio-



303289

nes de precaución hasta sequedad. El residuo se vierte sobre 150 cc de cloroformo y se mezcla a fondo.

- A la suspensión enfriada a -25°C de la piridoxamina libre se deja gotear el anhídrido mixto del ácido lipónico y del éster de ácido carbónico. La
5. mezcla reaccional se agita ulteriormente hasta que alcanza la temperatura ambiente y luego se deja reposar durante 5 horas. A continuación se lava con agua y la solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución de
10. cloroformo se evapora a presión reducida y el residuo recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 6,5 g de lipoilpiridoxamina de punto de fusión 117 a 119°C . Tras recristalización en acetona asciende el punto de fusión hasta $121-123^{\circ}\text{C}$.



19

N O T A

303289

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana Nº M 57 881 IVd/12p, del 20 de agosto de 1963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de un derivado de ácido lipónico, caracterizado porque se hace reaccionar con piridoxamina, un derivado del ácido lipónico alterado funcionalmente en el grupo carboxilo, con facultad de formar amida, y eventualmente se transforma en forma usual, la lipoilpiridoxamina así formada, en una sal de adición de ácido.

10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado del ácido lipónico, se utiliza el anhídrido mixto del ácido lipónico y de un monoalquiléster de ácido carbónico.

15. 3. Procedimiento para la preparación de un derivado de ácido lipónico.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de agosto de 1964.

p. a.

JAIME IGERN

P. 