



355.507

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de Don William ALCALAY MADJAR., de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Balmes, 358, por "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SALES DE AMINOÁCIDOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de sales de aminoácidos.

La preparación de sales de aminoácidos a base de aminoácidos de carácter ácido y aminoácidos de carácter básico, que es la que aquí nos ocupa, presenta como principales inconvenientes los que se derivan del hecho de que la componente básica debe ser utilizada en forma de base libre para una perfecta reacción.

5.

Dichos inconvenientes son fáciles de comprender, pues en el mercado los aminoácidos de carácter básico se

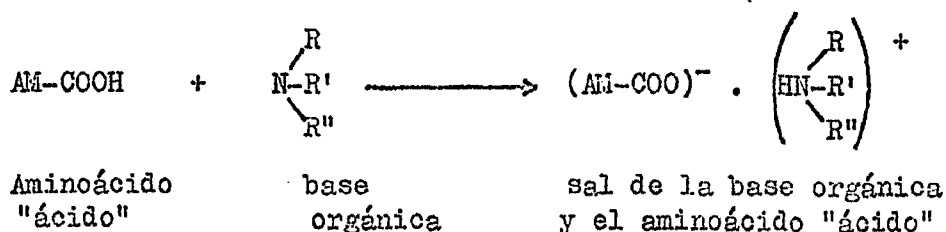
10.

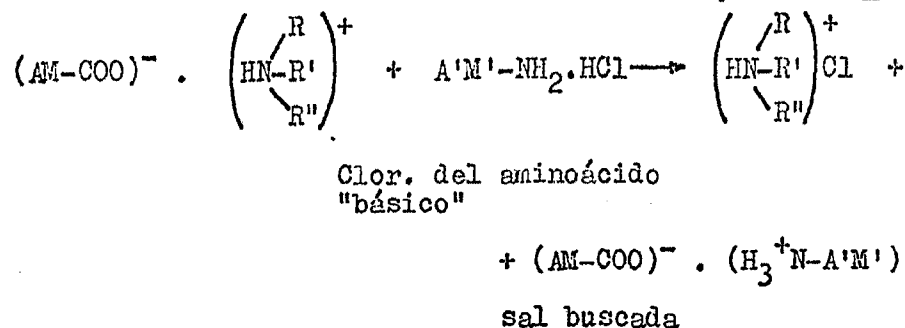


expanden generalmente en forma de sal (clorhidrato, sulfato, etc.), ya que la base libre resulta mucho más cara, como ocurre con la arginina, o bien es poco estable, como ocurre con la lisina.

- 5. Para paliar estos inconvenientes de los procedimientos conocidos, que únicamente se podían llevar a cabo con la componente básica en forma libre, la presente invención prevé un nuevo procedimiento que permite combinar un aminoácido de naturaleza ácida con otro de carácter básico utilizando este último en forma de sal.

- 10. El procedimiento consiste en utilizar en una fase intermedia sales de aminas orgánicas cuyo clorhidrato o sulfato sea muy poco soluble en agua con aminoácidos de carácter ácido. Estas sales se hacen reaccionar en medio acuoso con el clorhidrato o sulfato del aminoácido básico y por doble descomposición se forma la sal entre los dos aminoácidos, precipitando el clorhidrato poco soluble de la amina orgánica. Se filtra, y concentrando las aguas y precipitando con etanol, isopropanol, etc., se obtiene la sal buscada.





Como bases orgánicas se utilizan la N,N'-dibenciletilendiamina y la benzhidrilamina, y también otras bases cuyos clorhidratos o sulfatos sean poco solubles en agua.

5. Los aminoácidos de carácter ácido utilizados son el ácido aspártico y el ácido glutámico, (de punto isoeléctrico 2,77 y 3,22 respectivamente) y como aminoácidos de carácter básico se utilizan el clorhidrato de arginina y el clorhidrato de lisina, (de punto isoeléctrico 10,76 y 9,74) y también el clorhidrato de ornitina.

La sal intermedia se obtiene en general in situ, no siendo necesario su previo aislamiento.

15. Es evidente que este método se aplica también en el caso más general en que el ácido orgánico es un oxiácido cualquiera tal como el láctico, el tartárico, el cítrico, un aromático como el benzoico, etc., y en que la sal básica es el clorhidrato de una amina cualquiera, preferentemente de uso terapéutico, como son los antihistamínicos, o un cloruro de amonio cuaternario como la carnitina y la colina, y cuyas sales con los ácidos aspártico y glutámico resultan sumamente higroscópicas.
- 20.

A continuación se dan unos ejemplos de puesta en práctica del procedimiento, con carácter ilustrativo pero no limitativo.



19 J

l-aspartato de l-arginina.

5. Se disuelve en agua destilada caliente (unos 70 cc) partes equimoleculares de ácido aspártico (13,3 g) y de N,N'-dibenciletilendiamina base (21,6 g), con lo que se forma in situ el aspartato de N,N'-dibenciletilendiamina. A esta disolución prácticamente neutra, se agrega en proporción equimolecular el clorhidrato de arginina (21 g), produciéndose inmediatamente un precipitado de clorhidrato de N,N'-dibenciletilendiamina muy poco soluble. Filtramos al vacío, lavamos con un poco de isopropanol al 50% y añadimos un exceso de isopropanol a las aguas reunidas para precipitar completamente el aspartato de arginina. Este se separa al principio en forma oleosa pero cristaliza pronto dejándolo 24 horas en reposo. El rendimiento pasa de 85%, pudiéndose recuperar más cantidad de las aguas madres.

10. El punto de fusión es 225-230°C con descomposición. El contenido de N es 22,2%, y la fórmula empírica $C_{10}H_{21}N_5O_6$. El producto no es higroscópico y resulta idéntico en todas sus propiedades al aspartato de arginina obtenido por combinación directa, en agua, de 1 mol de ácido aspártico y 1 mol de arginina base. Da reacción positiva a la ninhidrina y responde a la reacción de Sakaguchi, característica de la arginina.

15. Por el mismo método y empleando las cantidades equimoleculares de ácido l-aspártico o de ácido l-glutámico con N,N'-dibenciletilendiamina por un lado y de clorhidrato de l-arginina, clorhidrato de l-lisina, clorhidrato



de l-ornitina, y cloruro de carnitina por otra, se obtienen las siguientes sales:

l-glutamato de l-arginina: $C_{11}H_{25}O_6N_5$

Polvo blanco cristalino; punto de fusión $196^{\circ}C$ con descomposición. N hallado = 21,5%.

5.

l-aspartato de l'-lisina: $C_{10}H_{21}O_6N_3$

Sal muy higroscópica de rotación específica = $+ 25^{\circ}$ en HCl.

l-glutamato de l-lisina:

Polvo blanco cristalino de punto de fusión $173-176^{\circ}C$ con descomposición.

10.

l-aspartato de carnitina:

Precipitamos esta sal con metanol. Polvo blanco sumamente higroscópico.

l-glutamato de carnitina:

15.

Polvo blanco sumamente higroscópico.

l-aspartato de l-ornitina: $C_9H_{19}O_6N_3$

Polvo blanco higroscópico punto de fusión $205-207^{\circ}C$ con descomposición. Reacción positiva a la ninhidrina.

20.

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles y características accesorias de los elementos reaccionantes, utensilios e instalación, y en general, cuanto no altere el espíritu de las siguientes reivindicaciones.



19 JUN 1960

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

5. 1. Procedimiento para la obtención de sales de aminoácidos en las que tanto el catión como el anión son aminoácidos naturales o sintéticos, caracterizado esencialmente por hacer reaccionar en medio acuoso la sal obtenida de un aminoácido de carácter ácido y una amina orgánica adecuada, con el clorhidrato, sulfato u otra sal inorgánica de un aminoácido de carácter básico.
10. 2. Procedimiento para la obtención de sales de aminoácidos, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por escoger la amina orgánica de tal forma que resulte por doble descomposición una sal inorgánica poco soluble en agua de la amina orgánica en cuestión, separándola por filtración, y obteniendo en disolución la sal formada por los aminoácidos ácido y básico.
15. 3. Procedimiento para la obtención de sales de aminoácidos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que se utilizan como aminas orgánicas la benzatina o N,N'-dibenciletilendiamina, la bencidrilamina, así como derivados y homólogos de ambas.
20. 4. Procedimiento para la obtención de sales de aminoácidos, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de formar in situ, sin aislarlas, las sales de los aminoácidos de carácter ácido con las aminas
- 25.



orgánicas aludidas, disolviendo en agua cantidades equivalentes de ambos componentes.

5. Procedimiento para la obtención de sales de aminoácidos.

5. La presente memoria consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 19 de junio de 1.968

William ALCALAY DADJAR

p.a. I. PONTI
P. P.