

359458



1963

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a favor de LABORATORIOS HERMES, S.A.

de nacionalidad española

residente en Barcelona, Plaza Duque de Medinaceli, nº 4

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS DE AMINOACIDOS CON
VITAMINA B₆ Y METALES"

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento encaminado a la obtención de derivados terapéuticamente activos de aminoácidos con vitamina B₆ y metales.

5. En los últimos años se han desarrollado, de modo creciente, las asociaciones medicamentosas de vitamina B₆ con diversos aminoácidos para el tratamiento de astenias, anorexias, fatiga física y psíquica.

10. Según el procedimiento de la invención, se hace reaccionar vitamina B₆ o alguno de sus derivados con un aminoácido, a fin de formar la correspondiente imina, que puede constituir quelatos con diversos iones metálicos. Ello permite así el aporte terapéutico del aminoácido deseado unido en una sola molécula a la vitamina B₆ o sus derivados.



Esencialmente, el método a seguir consiste en hacer reaccionar en un reactor apropiado piridoxal o derivados del mismo, tales como ésteres inorgánicos (fosfato) u orgánicos, como el acetato, o bien acetales o hemiacetales con etanol, acetona, ciclohexanona u otros, con un aminoácido o péptido o sus derivados con el grupo amino libre, a un pH conveniente para formar la correspondiente imina, la cual puede acomplejarse dando quelatos con distintos iones metálicos.

Como compuesto del grupo de la vitamina B₆ se ha hecho reaccionar satisfactoriamente el piridoxal, fosfato de piridoxal, acetatos, propionatos y otros de piridoxal, hemiacetal de piridoxal, etilenglicolacetal de piridoxal y análogos.

Como aminoácidos han resultado útiles la glicina, alanina, ácido gamma amino butírico, glutamina, ácido aspártico, lisina y otros. También se han empleado péptidos, como glicil glicina, glicilalanina y demás más complejos. El pH óptimo de reacción es distinto para cada aminoácido, y se determina fotométricamente.

Por el mismo método se observa la formación de quelatos con muy diversos metales, ya sea en relación molar 1:1 ó bien 2:1. Así se han utilizado con éxito el Cu, Zn, Fe, Ca, Mg, Mn, Co y otros.

El producto de reacción se extrae en solución acuosa y se puede separar por diversos medios físicos, tales como destilación del disolvente, liofilización, cambio de disolvente y similares.

Para la mejor comprensión de la presente memoria descriptiva se reseñan a continuación dos ejemplos prácticos de realización del procedimiento.



Ejemplo 1.

- Se disuelven 4,14 gr. de ácido gamma amino butírico en una solución de 2,86 gr. de hidróxido sódico en 50 ml. de agua. Sobre esta disolución enfriada se vierte agitando una disolución tamponada a pH 8,5, que contiene 10 gr. de fosfato de piridoxal. La mezcla, que debe hacerse y guardarse al abrigo de la luz, se deja 24 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se añaden 8,3 gr. de cloruro de magnesio hexahidratado. La solución se calienta 1 hora a 50° y se pasa a continuación por una columna de intercambio iónico de carácter aniónico débil. El eluyente se evapora a sequedad y el residuo se recristaliza en alcohol agua. Se obtienen 12,4 gr. de un producto infusible hasta 300° C.

Ejemplo 2.

- Se dispersan en 100 ml. de agua 8,7 gr. de glutamina y 2,4 gr. de óxido de magnesio. El conjunto se calienta hasta disolución total. Después de enfriar se añaden, al abrigo de la luz, 10 gr. de piridoxal y la dispersión se agita en la oscuridad a temperatura ambiente hasta que la solución se hace homogénea, tomando un color amarillo intenso. Esta solución se vierte en 1 litro de alcohol y el precipitado formado se filtra y lava con etanol. Recristalizando en alcohol agua se tiene 11,5 gr. de un producto infusible a menos de 300° C.

- Es evidente que la invención no se limita a los casos concretos de metódica expuestos, sino que se extiende a todas sus posibles variantes, tanto en lo que afecta a cantidades relativas de los reaccionantes como por lo que atañe a temperaturas, tiempo de reacción y técnica de extracción y purificación.

N O T A

30.

R E I V I N D I C A C I O N E S



Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

1ª.-Procedimiento para la obtención de derivados terapéuticamente activos de aminoácidos con vitamina B₆ y metales, que consiste esencialmente en hacer reaccionar dicha vitamina o alguno de sus derivados con un aminoácido, a fin de formar la correspondiente imina, la cual puede constituir quelatos con distintos iones metálicos, extrayéndose en solución acuosa el producto de reacción, el cual se puede separar por diversos medios físicos, permitiendo este proceso el aporte terapéutico del deseado aminoácido unido a una sola molécula de la repetida vitamina o sus derivados.

2ª.-Procedimiento para la obtención de derivados terapéuticamente activos de aminoácidos con vitamina B₆ y metales, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de hacerse reaccionar en un reactor adecuado, piridoxal o derivados del mismo, tales como ésteres inorgánicos (fosfato) u orgánicos, como el acetato, o bien acetales o hemiacetales con etanol, acetona, ciclohexanona y demás con el aminoácido o con un péptido o sus derivados con el grupo amino libre, a un pH conveniente para obtener la correspondiente imina, la cual puede acomplejarse dando quelatos con los diversos iones metálicos.

3ª.-Procedimiento para la obtención de derivados terapéuticamente activos de aminoácidos con vitamina B₆ y metales, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el hecho de poderse emplear como compuesto del grupo de la vitamina el piridoxal, fosfato de piridoxal, acetatos, propionatos y demás de piridoxal, hemiacetal de piridoxal, etilenglicolacetal de piridoxal y otros, en tanto que como aminoácidos cabe utilizar la glicina, alanina, ácido gamma amino butírico,



glutamina, ácido aspártico, lisina y demás, mientras que del grupo de los péptidos pueden adoptarse la glicil glicina, glicilalanina y otros más complejos, obteniéndose la formación de los quelatos con el empleo de distintos metales, tales como el Cu, Zn, Fe, Ca, Mg, Mn, Co, y otros en la debida relación molar.

4^a.--PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS DE AMINOACIDOS CON VITAMINA B₆ Y METALES.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren con la esencialidad propia de la misma.

Consta la presente Memoria descriptiva de cinco páginas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 23 Octubre de 1968

P. A.