

415719

P - 54.518

S/V 9-6 E



MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07c

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de VERLA-PHARM ARZNEIMITTELFABRIK APOTHEKER H.
J.v. EIRLICH

entidad alemana

con domicilio en Hauptstrasse 72a, 8132 Tutzing, República
Federal Alemana

por: "METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS COMPLEJOS DE
ACIDOS AMINODICARBOXILICOS"

(Clase Internacional C07c)

22.7.73

- 1 -

415719



La invención se refiere a un procedimiento de obtención de compuestos complejos de ácidos amino-dicarboxílicos con magnesio y halógenos, de composición bruta 1:1:1.

5 Una parte de estos compuestos es ya conocida. En la memoria de patente alemana 1 135 923 se describe un procedimiento de obtención de bromhidrato de glutamato de magnesio, que corresponde a la composición bruta antes citada. En las Memorias de las Solicitudes de
10 Patente alemanas P 18 09 121.9; P 18 09 120.8; P 18 09 119.5 y P 18 09 118.4 se describen compuestos de ácidos amino-dicarboxílicos con magnesio y halógenos que caen en la composición bruta dada, que se designan como fluorhidrato de monoaspartato de magnesio, clorhidrato de monoaspartato de magnesio,
15 bromhidrato de monoaspartato de magnesio y yodhidrato de monoaspartato de magnesio.

En la citada memoria de patente alemana 1 135 923 se describe un procedimiento de obtención del compuesto designado como bromhidrato de glutamato de magnesio el cual consiste en que se neutraliza bromhidrato
20 de ácido glutámico con una sal de magnesio y se cristaliza el producto. Otra variante consiste en que se hace reaccionar diglutamato de magnesio con ácido bromhídrico. El método de obtención de los compuestos designados como
25 halogenohidratos de monoaspartato de magnesio citados en

415719



las cuatro Memorias de Patente citadas anteriormente en
último lugar, consiste en hacer reaccionar diaspertato
de magnesio con el correspondiente halógeno-hidrácido,
separar por filtración el ácido aspártico precipitado y
5 separar el producto del filtrado por cristalización.

Sin embargo, estos métodos conocidos pre-
sentan algunas dificultades, que hacen difícil su reali-
zación especialmente en gran escala. Así, para su rea-
lización hay que emplear un halógeno-hidrácido agresivo,
10 que especialmente en el caso del ácido bromhídrico o del
ácido yodhídrico es difícil de dosificar. En el caso de
la conocida neutralización de bromhidrato de ácido glutá-
mico con una sal de magnesio, especialmente con carbonato
de magnesio, en primer lugar la sal insoluble de magnesio
15 (carbonato de magnesio) se presenta en la mezcla de reac-
ción en forma no disuelta, lo que retrasa y dificulta el
curso de la reacción. A consecuencia de la heterogeneidad
de la mezcla de reacción es particularmente difícil re-
gular el pH al valor exacto de 6 que hay que mantener
20 para la realización de esta reacción.

En la realización de la mencionada reacción
de diaspertato de magnesio con un halógeno-hidrácido pre-
cipita ácido aspártico, con lo que se forma una masa ti-
xotrópica que sólo se puede homogeneizar difícilmente.
25 Antes de la recuperación del producto final es necesaria

415719



una filtración, con lo que además hay que contar con pérdidas de producto final por un arrastre por el ácido aspártico.

5 Por ello la invención se ha propuesto el objetivo de proporcionar un método de realización sencilla y racional para la obtención de compuestos complejos de ácidos amino-dicarboxílicos con magnesio y halógenos, de la composición bruta 1:1:1. Este objetivo se resuelve de una forma muy sencilla y sorprendente por el método
10 según la invención de la clase citada, según el cual se mezclan disoluciones de cantidades equimoleculares de una sal de magnesio de un ácido amino-dicarboxílico y de un halogenuro de magnesio y finalmente el compuesto complejo formado se transforma a una forma sólida.

15 El procedimiento presenta frente a los métodos conocidos las ventajas de que no hay que emplear ningún halógeno-hidrógeno agresivo y en parte difícilmente dosificable, de que no es necesaria ninguna regulación del pH de la mezcla de reacción, de que no se produce
20 ninguna mezcla de reacción heterogénea, de que no hay que emplear ninguna sustancia sólida ni precipita ninguna durante la reacción, y de que no se produce ninguna pérdida de sustancia, con lo que los rendimientos alcanzados según la invención son prácticamente cuantitativos.
25 Además, según la invención, no es necesaria ninguna fil-

415719



tración, antes bien se puede llevar a cabo el procedimiento de forma sencilla mezclando las disoluciones citadas y transformando a la forma sólida los compuestos complejos formados después de este mezclado.

5 Preferentemente se emplean como sales de magnesio de ácidos diamino-dicarboxílicos el diglutamato de magnesio y el diaspartato de magnesio. Los compuestos complejos obtenidos de este modo son, como es sabido por las publicaciones anteriormente dadas, interesantes productos farmacéuticos, que en especial permiten resolver
10 estados de carencia absoluta o relativa de magnesio.

Entre los halogenuros de magnesio empleados se prefieren el cloruro, el bromuro y el yoduro.

15 Normalmente se emplean disoluciones acuosas de los participantes en la reacción. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente, aunque se puede también conseguir su realización a temperaturas elevadas.

20 La transformación de los compuestos complejos formados disueltos a la forma sólida se realiza de preferencia por secado por atomización, aunque también se puede recurrir a cualquier otro método usual para la transformación de una sustancia disuelta en una disolución en la forma sólida.

25 Los compuestos descritos en las Memorias

415719



de Patentes antes citadas bromhidrato de glutamato de
magnesio así como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidra-
to y yodhidrato de monoaspartato de magnesio se descri-
bieron, en cuanto a su estructura, como compuestos en
5 los que el anión halogenuro está coordinado en forma io-
nógena con el catión amonio, que se ha formado por la
adición de hidrógeno a partir del grupo amino de la sal
de magnesio de ácido amino-dicarboxílico. Nuevas investi-
gaciones, en especial valoraciones potenciométricas y
10 estudios por espectroscopía IR, han dado por resultado
que en el caso de los compuestos obtenidos según la in-
vención se trata con la mayor probabilidad de compues-
tos por adición complejos que no tienen ningún grupo amo-
nio.

15 Los siguientes Ejemplos ilustran la in-
vención.

EJEMPLO 1

Obtención de un compuesto complejo de
20 magnesio-ácido L-aspártico-cloro con la composición bru-
ta 1 Mg. 1 (ácido aspártico - 2H) . 1 Cl

A una disolución de 133,43 g de L-diaspar-
tato de magnesio $(Mg(Asp)_2 \cdot 2,5 H_2O)$; peso molecular 333,55)
en 500 ml H_2O (40°C) se añade con agitación una disolución
25 de 81,34 g de cloruro de magnesio $(MgCl_2 \cdot 6 H_2O)$; peso mo-

415719



lecular 203,32) en 100 ml de H₂O (40°C). A partir de la disolución resultante se obtiene el compuesto de adición directamente por secado por atomización a 160 - 180°C en forma de un polvo blanco con un contenido de agua de alrededor de 4 - 5 % H₂O.

En el comportamiento de fusión determinado termoanalíticamente (gradiente de temperatura 40°C/minuto) la substancia muestra un salto de temperatura significativo a 210°C (comienzo de la descomposición) y se diferencia por ello manifiestamente del diaspartato de magnesio, que tiene un salto mínimo de temperatura a 194°C, pero que después es estable hasta por lo menos 300°C.

En lugar del secado por atomización el aislamiento de la substancia a partir de la disolución de reacción obtenida originalmente se puede efectuar también por liofilización. Si se realiza ésta a 20°C y 10⁻² Torr y a continuación se deja que el material obtenido alcance el equilibrio con la humedad del aire ambiente, se obtiene un producto con un contenido de agua definido, con la composición (Mg₁ . Asp₁ . Cl₁ . -2H) . 3 H₂O.

Análisis elemental: C₄H₆N₄O₄MgCl . 3H₂O (245,91)

Calculado: C 19,54, H 4,92, N 5,70, Mg 9,88, Cl 14,42

Encontrado: C 19,72, H 4,87, N 5,83, Mg 9,99, Cl 14,37

El comportamiento de fusión de esta subs-

415719



tancia presenta un comienzo de descomposición a 168°C.

En contraposición con el diaspartato de magnesio, este compuesto de adición se caracteriza por una variación característica de la rotación óptica con
 5 inversión del sentido de la rotación, que es función de la concentración.

Valores de rotación específicos:

Concentración 1: c = 2 en H₂O Concentración 2: c = 10 en H₂O

10	$[\alpha]_{578}^{20}$: - 6,23°	$[\alpha]_{578}^{20}$: -0,61°
	$[\alpha]_{546}^{20}$: - 7,48°	$[\alpha]_{546}^{20}$: -0,76°
	$[\alpha]_{436}^{20}$: -12,21°	$[\alpha]_{436}^{20}$: -0,36°
15	$[\alpha]_{405}^{20}$: -13,70°	$[\alpha]_{405}^{20}$: +0,25°
	$[\alpha]_{365}^{20}$: -15,70°	$[\alpha]_{365}^{20}$: +1,78°

20 Asimismo, al contrario que el diaspartato de magnesio, el curso posterior de la dispersión de la rotación óptica entre 365 y 280 nm, en el caso de la concentración alta 2 (c = 10) tiene una subida continua sin punto de inflexión en la zona de rotaciones positivas, mientras que
 25 a la concentración baja 1 (c = 2) la sustancia tiene, aná-

415719



logamente al diaspertato de magnesio, un efecto Cotto negativo con un valle 320 nm.

Ejemplo 2

5 Obtención de un compuesto complejo de magnesio- ácido L-glutámico-bromo con la composición bruta 1 Mg . 1 (ácido L-glutámico - 2H) . 1 Br.

A una disolución de 148,25 g de L-diglutamato de magnesio ($Mg (Glu)_2 \cdot 3H_2O$; peso molecular 370,61) en 500 ml de H_2O (40°C) se añade con agitación una disolución de 116,89 g de bromuro de magnesio ($MgBr_2 \cdot 6H_2O$; peso molecular 292,23) en 100 ml H_2O (40°C). A partir de la disolución resultante se obtiene el compuesto de adición por secado por atomización a 160 -180°C en forma de un polvo blanco.

En el comportamiento de fusión determinado termoanalíticamente la sustancia presenta un salto de temperatura significativo a 232°C (comienzo de la descomposición) y por ello se diferencia ostensiblemente del diglutamato de magnesio, que presenta un salto de temperatura a 119°C.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 9 de Junio de 1972, bajo el N°. P 22 28 101.2-42, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre

415719

31



Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Método de preparación de compuestos complejos de ácidos aminodicarboxílicos con magnesio y halógenos, con la composición bruta 1:1:1, caracterizado porque se mezclan disoluciones de cantidades equimoleculares de una sal magnésica de un ácido amino-dicarboxílico y un halogenuro de magnesio, y el compuesto complejo disuelto formado se transforma en una forma sólida.

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como sal magnésica de un ácido amino-dicarboxílico se emplean el diaspartato de magnesio o el diglutamato de magnesio.

3ª.- Método según las reivindicaciones 1ª - 2ª, caracterizado porque como halogenuro de magnesio se emplean el cloruro, el bromuro o el yoduro.

MCE

23.7.73

- 10 -

415719



4ª.- Método según las reivindicaciones
1ª - 3ª, caracterizado porque se emplean disoluciones
acuosas de los participantes en la reacción.

5 5ª.- Método según las reivindicaciones
1ª - 4ª, caracterizado porque la reacción se realiza a
temperatura ambiente.

6ª.- Método según las reivindicaciones
1ª - 5ª, caracterizado porque la transformación del com-
puesto complejo disuelto formado en la forma sólida se
10 realiza por secado por atomización.

7ª.- Método de preparación de compuestos
complejos de ácidos aminodicarboxílicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede, y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de once hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

31 JUL. 1973

mg

23.7.73

BPD/.