

44.31271

PATENTE
DE
INVENCION

a favor de INVESTIGACIÓN, PROCEDIMIENTOS Y MARCAS, S. A.,
(INPROMSA), entidad española, domiciliada en Barcelona, Ave-
nida Virgen de Montserrat, 217-219, por "PROCEDIMIENTO DE
OBTENCIÓN DE SALES DE ÁCIDOS AMINODICARBOXÍLICOS Y BASES HE-
TEROCÍCLICAS NITROGENADAS".

CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Es sabido que los aminoácidos dicarboxílicos for-
man con las bases débiles sales de composición muy irregu-
lar. Principalmente los ácidos aspártico y glutámico tien-
den a formar muy variadas combinaciones al ser parcial o to-
talmente neutralizados por cualquier base débil, como suce-
de en el caso particular de la 4-(5H.Dibenzo [a,d]ciclohep-
ten-5-iliden)-1-metil piperidina. Cualquiera que sea el pro-
cedimiento empleado para comprobar la neutralización parcial
(monocarboxílico) o total (dicarboxílico), ya sea la deter-
minación del pH a posteriori o el empleo de una potenciome-
- 5.
- 10.

tría progresiva, el resultado es una sustancia que no responde a la composición teórica prevista, es decir, la presencia de una o dos moléculas de la base para cada molécula de los ácidos aspártico o glutámico.

5. Cuando se procede por simple mezcla de dos disoluciones previamente ajustadas a la concentración de una o dos moléculas de ácidos aspártico o glutámico y otra solución de una molécula de la base débil de que se trate, se obtiene o bien una disolución que contiene las cantidades teóricas de ambas sustancias o bien una mezcla de una disolución de las correspondientes sales y un precipitado de una sal, por ejemplo el aspartato de la base, que no corresponde a la composición prevista. Si esto es así, es evidente que la solución obtenida tampoco corresponderá a las proporciones deseadas de ácido y base.
- 10.
- 15.

- Aún en el caso de que la disolución sea lo suficientemente diluída para que las sales formadas se mantengan disueltas, la concentración o simplemente la evaporación del disolvente por el vacío, produce una serie de sales que se van precipitando seriadamente al concentrar y cuya composición difiere claramente entre sí y que en ningún caso coincide con la que se ha previsto teóricamente. La obtención de una copiosa serie de sales de ácidos aminados bibásicos y sales débiles ha permitido estudiar su comportamiento al ser analizados por alcalimetría potenciométrica y obtener curvas de neutralización con diferentes variantes. Como es lógico suponer, el diferente valor de los carboxilos y en particular la presencia del grupo NH_2 cuya posición no
- 20.
- 25.

se halla en equilibrio entre ambos, facilita la serie de sales cuya preponderancia ha de depender tanto de la concentración como de otras constantes, principalmente la temperatura.

5. Es indudable que, si en teoría es posible la neutralización de una molécula del ácido bibásico en cuestión y una molécula de la base, lo ha de ser también en la práctica si se evitan las causas que conducen a la formación de tan variados especímenes de sales.

10. De los posibles procedimientos utilizables, se han de descartar, obviamente, la doble descomposición, como sería la mezcla de una disolución del aspartato o glutamato monopotásico y la sal del perclorato de la base débil. También podría intentarse el empleo de dos sales que formen una sal insoluble en el disolvente empleado, por ejemplo el

15. citado glutamato o aspartato monopotásico y la sal clorhídrica de la base, si esta reacción se conduce en el seno de un alcohol de bajo peso molecular como el metanol, en que sea insoluble el cloruro potásico formado. Las experiencias hechas con estos u otros procedimientos análogos conducen
20. siempre a la obtención de sales cuya composición no se ajusta a la deseada.

25. La elaboración de especialidades farmacéuticas en cuya fórmula intervenga una cantidad, cualquiera que ésta sea, de un aspartato o glutamato de base débil, no será correcta si el punto de partida, la citada sal, no posee el porcentaje teórico de ambos componentes. Tampoco resultaría propio de esta clase de composiciones recurrir a la adición

de la diferencia que se hallase en menos, del ácido o de la base, al analizar la sal que va a emplearse en la preparación de la especialidad.

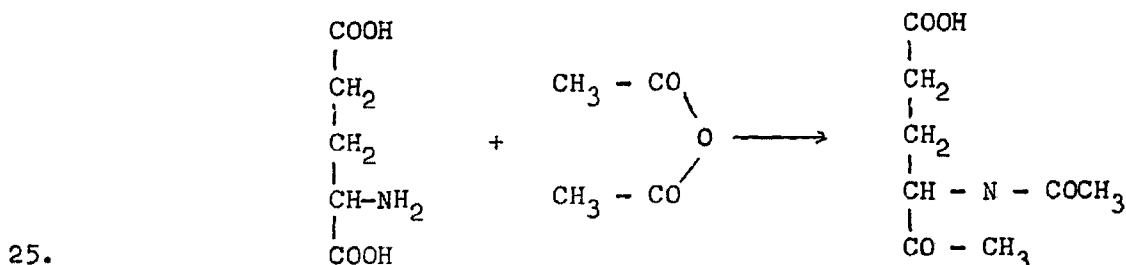
5. Se ha descubierto ahora y es objeto de la invención, que es posible obtener sales de aminoácidos bibásicos y base débil, de composición constante y coincidente con la teórica si en el mecanismo de la neutralización se procede de manera que el grupo amínico quede bloqueado por un grupo que se ligue a él de forma lábil y que pueda ser fácilmente separado una vez obtenida la sal.

10. Es sabido, según la reacción de Dakin-West, que los aminoácidos, en general, forman con el anhídrido acético, en condiciones especiales, como por ejemplo en medio piridínico, derivados que responden a la fórmula general:

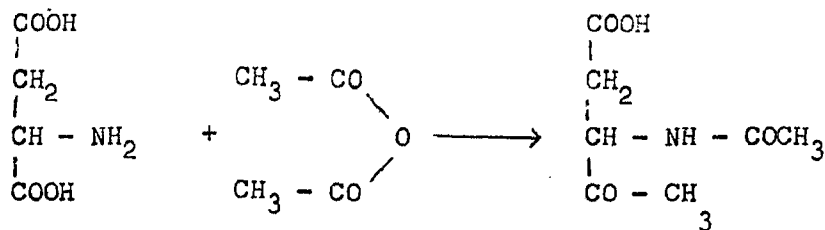


En el caso particular de los ácidos glutámico y aspártico, las reacciones que tienen lugar son, respectivamente:

20.



y



5.

Con lo cual, en virtud de esta arilación descarboxílica, estos ácidos pierden, a la vez el carácter básico de la amina y el ácido de uno de sus carboxilos.

10. De acuerdo con la invención, se puede evitar la descarboxilación si se sustituye el anhídrido acético por el anhídrido sulfuroso, con lo que éste, actuando solamente sobre el grupo amínico, neutraliza la acción básica, dejando a ambos carboxilos con capacidad de formar la correspondiente sal con la base débil que se utiliza para su neutralización.

15. Es indudable que tal acción es imposible lograrla si se utiliza directamente el ácido sulfuroso, pero según el procedimiento objeto de la invención, se logra el efecto deseado empleando un intermediario, tal como el formaldehído bisulfito sódico. También se ha podido llegar al mismo resultado empleando otros derivados como el formaldehído sulfoxilato sódico. En cada caso, como es de suponer, las condiciones de la experiencia varían.

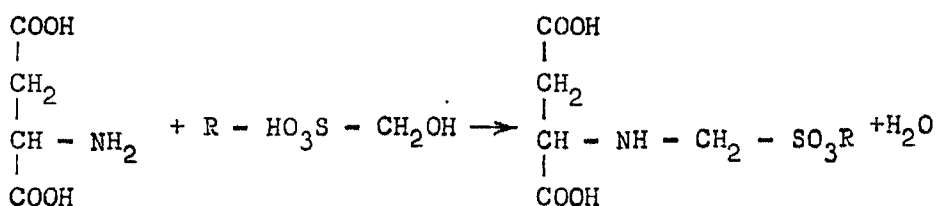
20. Un caso particular, muy favorable para conducir la reacción, lo constituye el empleo de bisulfito de base orgánica, como por ejemplo el bisulfito de dietilamina o el bisulfito de las aminas, más volátiles, mono, di y trimetílicas, cuya volatilidad favorece grandemente esta reacción

25.

que ahora se describe.

En condiciones en las que se proteja al conjunto reaccionante, es decir, en atmósfera inerte, los bisulfitos y sulfoxilatos, en general, reaccionan con los citados ácidos glutámico y aspártico, según el esquema siguiente:

5.



10.

(Siendo R la base amínica a que hace referencia el párrafo anterior)

para el ácido aspártico, y de forma similar para el glutámico.

Es posible que si se utilizara la piridina como substrato en esta reacción, el final sería la formación de una sal di-piridínica, pero como la cantidad de bisulfito empleado es la que requiere la reacción, en medio acuoso o, mejor, en un medio al que se ha añadido al agua un disolvente neutro y no reaccionante, siendo preferidos el dimetilsulfóxido, el dioxano y el tetrahydrofurfurilo, la reacción se produce exclusivamente en el grupo amino.

20.

Si el medio reaccionante es agua, los productos de la reacción quedan en disolución, siendo preciso, para aislar el derivado correspondiente (sulfoxilato o bisulfítico) la adición de gran cantidad de alcohol-éter, hasta que el precipitado que se forma sea completo y pueda recuperarse por filtración.

25.

Utilizando para esta reacción una amina volátil sulfonada, por ejemplo el bisulfito de metilamina, si la

reacción se conduce en medio rico en el disolvente aprótico de los que se han citado anteriormente, el derivado correspondiente se separa al mismo tiempo que se va formando y puede aislarse de la masa de reacción, por filtración,

5. en estado puro.

Una vez que se posee este derivado, que además de hacer posible la neutralización regular y en la proporción deseada de uno o dos carboxilos con bases orgánicas débiles, como la citada 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-

10. -metil piperidina, tiene la excelente propiedad de ser mucho

más soluble en agua que los ácidos aspártico o glutámico no combinados, es sencillo proceder, en solución acuosa concentrada, a la neutralización proporcional de un carboxilo, si se añade a la citada solución la cantidad precisa de la co-

15. rrespondiente base. En el caso de la 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metil piperidina que puede aislarse de su clorhidrato mediante extracción con éter de una solución acuosa a la que se ha añadido un ligero exceso de carbonato sódico, la sustancia sólida seca que así se obtiene,

20. puede pesarse y adicionarse a la solución que contiene el derivado correspondiente del ácido aspártico o glutámico que se desea neutralizar. Se observa, procediendo de este

25. modo, que todo el conjunto queda en disolución, cosa que es imposible empleando los ácidos puros y procediendo a su neutralización, a no ser que se empleen cantidades ingentes de agua, cosa que imposibilita el proceso.

De esta solución que contiene el derivado bisulfítico de la sal de cualquiera de los dos ácidos citados en

- el curso de esta descripción, se separa fácilmente el grupo bisulfítico mezclando con acetona. Esta operación puede hacerse, aún, por dos procedimientos: 1º La adición de una acetona de bajo peso molecular como la dimetilquetona o la metil-etilquetona, produce la aparición de un precipitado blanco, cristalino, formado por la sal pura del ácido utilizado (en este caso, la sal monobásica) quedando en la disolución el derivado acetónico de la amina. 2º La adición de una acetona de elevado peso molecular, como la butil-etil o metilquetona, produce también la formación del precipitado anteriormente citado, pero el derivado acetobisulfítico queda disuelto en la capa acetónica que se recupera limpiamente de la acuosa.
- 5.
- 10.

- Sin que se dé carácter limitativo, se detallan varios tipos de obtenciones y variantes en el método que se ha descrito como original y selectivo para obtener sales de bases orgánicas débiles de los ácidos amino-dicarboxílicos, en particular el aspártico y el glutámico.
- 15.

EJEMPLO 1

20. A) Obtención del ácido 2-aminobutanodióico-N-metilén-sulfóxilato sódico.

- En un recipiente provisto de dispositivo para el paso de gas inerte, refrigerante de reflujo y agitación magnética, de 250 ml, se coloca una mezcla a partes iguales de agua y de dimetilsulfóxido (50ml de cada uno de ellos) y se le añaden 13,2 g de ácido aspártico puro. Se prepara una suspensión de 62,5 g de formaldehido bisulfito de dietilamina en 100 ml de dioxano y se van añadiendo éstos, por pequeñas
- 25.

porciones, por la boca de carga del recipiente que se mantiene sobre un baño de agua a 80° y con la agitación, el reflujó y la corriente de gas inerte (en este caso nitrógeno) en marcha. Al añadir el formaldehído bisulfito de dietilamina se observa que la disolución del ácido aspártico se acelera hasta que al final queda un líquido transparente.

- 5.

Terminada la adición, se mantiene todavía el recipiente caliente y con los dispositivos funcionando durante 2 horas, finalmente se deja enfriar durante 24 horas en el refrigerador. Aparece un precipitado blanco, cristalino y voluminoso. Se vacía el contenido del recipiente en un vaso de precipitados provisto de agitación y se procura homogeneizar las partes sólida y líquida.

- 10.
- Cuando se ha obtenido una suspensión lechosa homogénea, se añade con fuerte agitación una mezcla de 100 ml de etanol y 100 ml de éter, con lo que se obtiene una masa de cristales muy voluminosa.

- 15.
- Se escurre el producto obtenido que se lava sobre el filtro con una mezcla de alcohol-éter y finalmente con éter puro. Se deja secar fuera del contacto del aire (desecador de sulfúrico-vacío). Se obtienen así unos 200 g de ácido butanodioico-2N-metilén-sulfonato de dietilamina, $C_4H_6O_4N-CH_2-SO_3N(C_2H_5)_2$, p.m. = 308.

- 20.
- B) Obtención del N-metilén sulfoxilato de dietilamina-2-butanodioato ácido de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ílidén)-1-metil-piperidina.

25.

30,8 g del ácido obtenido según A (o la cantidad obtenida, seca y pesada rápidamente, teniendo en cuenta que

se trata de un producto higroscópico), se disuelven en la cantidad precisa de agua (unos 60 ml), pudiéndose facilitar la disolución calentando moderadamente. A esta disolución se le añaden 28,7 g (o la cantidad proporcional según sea la del ácido empleado) de la base seca, y se agita hasta lograr una disolución completa, pudiendo mantener la temperatura de 60° para facilitararlo.

Una vez lograda ésta, se procede a separar el disolvente mediante destilación en vacío, de manera que la temperatura se mantenga baja (entre 60 y 70°) pudiéndose, al final, proceder a adiciones sucesivas de metanol con objeto de obtener un producto completamente seco. Es conveniente efectuar esta operación en un matraz tarado que pueda taparse bien y pesar en él el producto, después de pasar una corriente de nitrógeno seco. Este producto es extraordinariamente higroscópico y se ha de conservar en el mismo matraz de obtención y en atmósfera de nitrógeno seco.

Se obtienen así 30,0 g de N-metilén sulfoxilato de dietilamina-2-butanodioato ácido de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metil piperidina.

c) Obtención del apartato de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metil piperidina.

Los 30,0 g de la sal metilén bisulfítica obtenida según B, se mezclan con 50 ml de metanol absoluto en un recipiente provisto de agitación y refrigerante de reflujo. Se añaden al recipiente 50 ml de acetona anhidra y se pone en marcha la agitación, un reflujo suave mantenido sobre un baño de agua.

- Se empieza a producir un enturbiamiento de complejo acetona-bisulfito que va aumentando durante la operación. Después de 5 horas, queda una capa superior de líquido transparente que se separa de la masa cristalina por filtración. Se evaporan los líquidos acetona-metanol con poco calor y vacío y queda una masa sólida del producto deseado.

Rendimiento: 22,5 g de aspartato de 4(5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metil piperidina.

EJEMPLO 2.

10. Obtención de glutamato ácido de 2-(bencil-2-(dimetilamino)-etilamino)piridina (Monoglutamato de tripenelamina).
A) Obtención del ácido glutámico-N-sulfoxilato de piperacina.
14,7 g de ácido glutámico, desecado durante 24 horas sobre ácido sulfúrico y vacío, se disuelven en 50 ml de una mezcla de agua destilada y dimetilsulfóxido a partes iguales. La solución se coloca en un matraz de 250 ml provisto de un dispositivo para el paso de nitrógeno refrigerante de reflujo, boca de carga y agitación (mecánica o magnética). Se coloca el matraz, con sus dispositivos en marcha, sobre un baño que se mantiene a 70° y por la boca de carga se va añadiendo, espaciadamente, una solución de sulfoxilato de piperacina de 17,8 g en 50 ml de la misma mezcla de disolventes citada anteriormente (obtenido por doble descomposición de sendas soluciones equimoleculares de formaldehído sulfoxilato potásico y perclorato de piperacina), esperando a efectuar las adiciones a que se amortigüe la reacción que se provoca.

Cuando toda la solución ha sido adicionada, se man

tiene todavía durante 2 horas el paso de gas inerte y la agitación, pero dejando que se enfríe el baño que, en estas dos horas debe alcanzar la temperatura ambiente. El líquido del matraz debe quedar completamente diáfano aún después del enfriamiento.

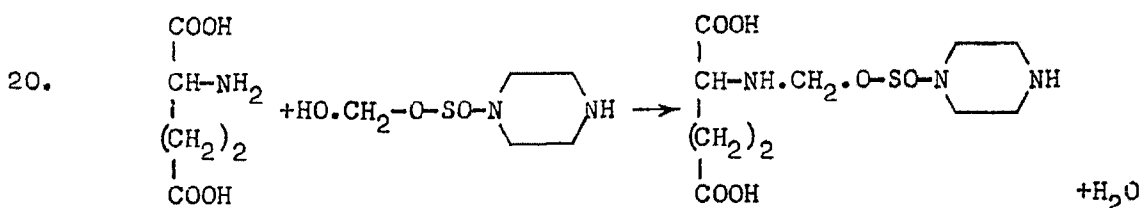
5.

Se pasa el contenido del matraz a un vaso de precipitados de 1 litro y se añade, mientras se agita vigorosamente, una mezcla de 250 ml de alcohol etílico y 250 ml de éter, se produce un precipitado abundante, casi transparente, que continuando la agitación va adquiriendo consistencia y opacidad. Se abandona el vaso en el refrigerador durante una noche y se filtra la masa sólida que se lava sobre el filtro con una mezcla de alcohol-éter (1:1) y finalmente con éter puro. El producto obtenido es muy higroscópico y es necesario manipularlo en atmósfera seca, perfectamente libre de oxígeno.

10.

15.

Se obtienen así 22 g del producto deseado, según la siguiente reacción:



20.

B) Obtención del glutamato ácido-N-metilén sulfoxilato de piperacina de 2-{bencil/2-(dimetilamino)-etil/amino} piridina.

25.

La base utilizada en esta reacción no es sólida, sino que se halla disuelta en éter y ha sido obtenida por neutralización de su clorhidrato en solución acuosa, con ligero exceso de CO_3Na_2 y extracción con éter.

El producto obtenido según A (p.m. teórico 307, del que se han utilizado 0,0716 mols) se interpone con 150 ml de ciclohexano en un matraz de 250 ml provisto de agitación y refrigerante de reflujo, colocado sobre un baño de maría que se mantiene a 70°. Debe procederse siempre en atmósfera inerte para lo que se hace pasar por el líquido una débil corriente de nitrógeno.

Se van añadiendo cantidades pequeñas de la solución etérea que contiene 16,11 g de la base, o el equivalente al ácido obtenido en A.

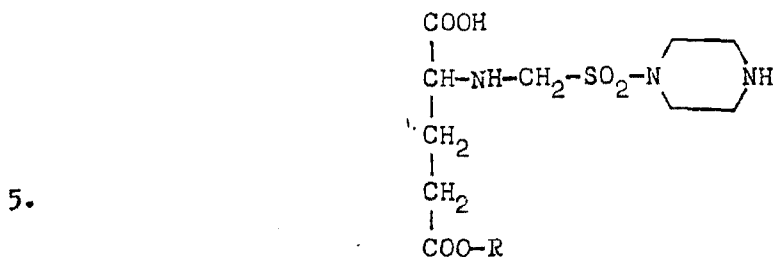
Se mantiene el paso de gas inerte aún 4 horas después de terminada la adición y finalmente se tapa el recipiente y se deja 24 horas en el refrigerador.

Se pasa el contenido del recipiente a un vaso de precipitados de 1 litro provisto de agitación magnética y bajo corriente de nitrógeno se adiciona, agitando vigorosamente, una mezcla de 500 ml de alcohol absoluto-éter etílico (1:1) con lo que se produce un precipitado, al principio gelatinoso y transparente que, por agitación adquiere mayor consistencia. Al cabo de 1 hora se separa el recipiente, se enfría en una mezcla de hielo y sal y finalmente se filtra la parte sólida que se lava dos veces con alcohol-éter (1:1) y finalmente con éter.

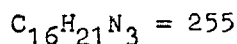
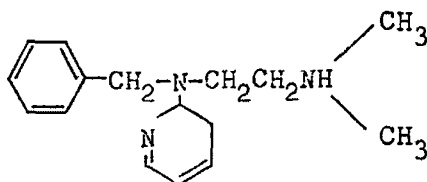
Este sólido que es extraordinariamente higroscópico se mantiene en un desecador de vacío sobre anhídrido fosfórico (no sobre ácido sulfúrico).

Se obtienen así 25 g de glutamato ácido-N-metilen sulfoxilato de piperacina de 2-{bencil/2-(dimetilamino)-etil}

amino}piridina de fórmula



en la que R representa la base empleada ya citada en el epígrafe, o sea:



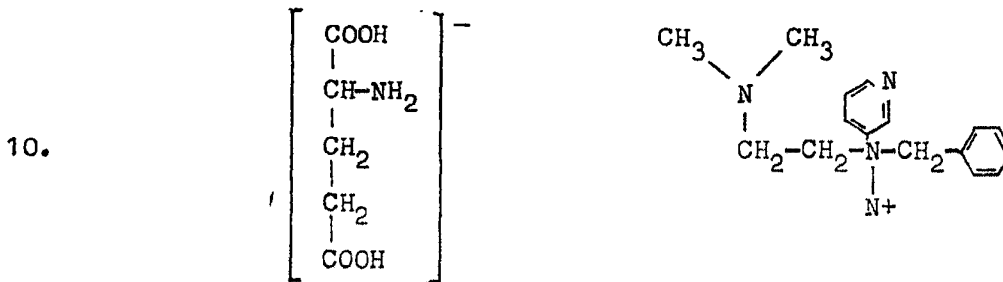
C) Obtención del monoglutamato de 2-{bencil/2--(dimetil-amino)-etil/amino}piridina.

10. 53,1 g del producto obtenido según B, se disuelven en 150 ml de dioxano, en un matraz provisto de refrigerante de reflujo y agitación, tal como se ha descrito para las operaciones A y B.

15. Se ponen en marcha los dispositivos de agitación, reflujo, calefacción y paso de gas inerte y se añade, de una vez 50 ml de metil-isobutilquetona. Se forma un enturbiamiento que va aumentando y después de 4 horas, sin detener la marcha de la operación, se añaden 100 ml de metanol absoluto.

20. Se redisuelve una parte del precipitado mientras que el resto toma un aspecto más compacto. Se enfría fuertemente y se filtra la parte sólida formada por el complejo acetona-sulfoxilato insoluble.

Los líquidos transparentes se destilan con vacío hasta sequedad, añadiendo pequeñas porciones de metanol al residuo hasta que se obtiene una masa blanca, de aspecto cristalino formada por el glutamato ácido de la base. El producto obtenido pesa 32 g y puede recristalizarse de una mezcla de metanol y acetonitrilo, para obtener un producto cristalino de la siguiente fórmula



15. Serán independientes del objeto de la presente invención todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre que no alteren, cambien o modifique su esencialidad.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

20. 1. Procedimiento de obtención de sales de ácidos aminodicarboxílicos y bases heterocíclicas nitrogenadas, especialmente sales de composición definida de los aminoácidos bibásicos, entre ellos el aspártico y glutámico, con bases orgánicas débiles, que consiste esencialmente en formar un

complejo previo del grupo amínico con un derivado orgánico-sulfonado o sulfoxilado, con lo que se obtienen ácidos de fórmula general:



10. en la que x vale 1 ó 2, según se trate de los ácidos aspártico o glutámico, n vale 2 ó 3, según que el derivado sea sulfoxilado o sulfonado y R equivale a un resto orgánico aminado, como por ejemplo metilamina, dietilamina, piperacina, u otro análogo.

15. 2. Procedimiento de obtención de sales de ácidos aminodicarboxílicos y bases heterocíclicas nitrogenadas, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que se neutraliza el ácido bibásico N-sulfonado o sulfoxilado con la base orgánica cuya sal se desee obtener, descomponiendo después la sal compleja formada para eliminar el grupo sulfónico o sulfoxílico mediante la formación de complejos acetónicos insolubles en el medio empleado.

20.

25. 3. Procedimiento de obtención de sales de ácidos aminodicarboxílicos y bases heterocíclicas nitrogenadas, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la neutralización se efectúa por adición de una o de dos moléculas de la base, según se deseen obtener sales ácidas o neutras.

4. Procedimiento de obtención de sales de ácidos aminodicarboxílicos y bases heterocíclicas nitrogenadas, se-

