



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 299**

51 Int. Cl.:
C07D 339/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01990455 .6**

86 Fecha de presentación : **29.11.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1339705**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Procedimiento para la obtención ácido lipoico y de ácido dihidrolipoico.**

30 Prioridad: **30.11.2000 DE 100 59 718**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **BASF Aktiengesellschaft
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es: **Klatt, Martin, Jochen;
Niebel, Markus y
Paust, Joachim**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 266 299 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención ácido lipoico y de ácido dihidrolipoico.

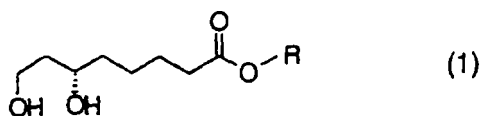
5 El ácido dihidrolipoico y el ácido lipoico son sustancias de origen natural, cuyo significado especial se presenta en el metabolismo celular. El ácido R-lipoico juega un papel central en la obtención de energía como coenzima, por ejemplo de la piruvatodehidrogenasa. El ácido R-lipoico se activa para dar el ácido dihidrolipoico en el metabolismo para desarrollar por completo sus propiedades antioxidantes, muy buenas. El ácido R-lipoico influye positivamente sobre las modificaciones del metabolismo en función de la edad y por lo tanto es interesante también en el sector de la
10 cosmética.

Se conocen diversos métodos para la obtención de los ácidos R- y S-lipoicos o bien dihidrolipoicos ópticamente puros por la literatura Bringmann, Z. Naturforschung 1999, 54b, 665-661; Adger, Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 253-61; Yadav, J. Scientific & Industrial Res. 1990, 49, 400-409; Gopalan, Tetrahedron Lett 1989, 42, 5705; Rao, Synth. Commun. 17, 1987a, 11, 1339-1347 Rao, Tetrahedron Lett. 28, 1987b, 19, 2183-2186 Brookes, Perkin Transaction I, 1988, 9-12; Brookes, Chemical Communication 1983, 1051-53; y JP 1960-35704; EP 543088; EP 487 986.
15

De este modo, se preparan el ácido lipoico y el ácido dihidrolipoico enantioméricamente puros por diversas vías tales como la disociación química o enzimática del racemato, con ayuda matrices quirales mediante síntesis en enantioselectiva o transformación microbiológica.
20

A continuación, se describen las síntesis del ácido R-lipoico y del ácido R-dihidrolipoico a manera de ejemplo. De manera análoga, pueden prepararse también los S-enantiómeros respectivos.

25 En la publicación de Bringmann *et al.*, se proponen dos vías de síntesis para el ácido R-lipoico, que parten de ésteres quirales del ácido 6,8-dihidroioctanoico (1)



Los rendimientos en ácido lipoico, con ración a (1) son del 65%; el material obtenido tiene sin embargo una pureza en cromatografía gaseosa (GC) del 98% cuando se introduce azufre con KSAC, que puede ser problemática para aplicaciones en los seres humanos.
35

Alternativamente, puede llevarse a cabo la inserción de azufre. Según la publicación de Bringmann *et al.*, en DMF NaS+S, pudiéndose llevar a cabo la saponificación subsiguiente con lipasa o con carbonato de potasio. El éster de metilo del ácido lipoico, que se forma de manera intermedia, es muy sensible a la polimerización.
40

Las publicaciones de Rao, 1987a, y 1987b describen la inserción de azufre en el mesilato del éster del ácido 6,8-dihidroioctanoico (1) con NaS+S en DMF con un rendimiento del 70%.

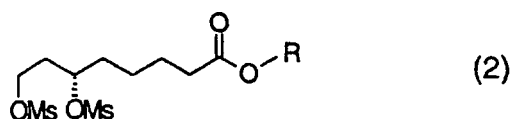
45 Las síntesis publicadas transcurren bien a través de un gran número de etapas y/o utilizan productos de partida con condiciones de la reacción costosas. Desde los puntos de vista del rendimiento, del medio ambiente y/o de los costes, los procedimientos conocidos requieren ser mejorados. Puesto que el ácido lipoico y el ácido dihidrolipoico pueden emplearse también en los seres humanos son deseables productos tan puros como sea posible, que pueden fabricarse de manera sencilla, con rendimientos elevados.

50 Así pues, el problema técnico, en el que está basada la presente invención, consiste en poner a disposición un procedimiento mediante el cual puedan obtenerse el ácido lipoico y el ácido dihidrolipoico con rendimientos tan elevados como sea posible y con una elevada pureza, de manera ventajosa desde el punto de vista económico y ecológico.

55 La solución del problema técnico se presenta por medio de las formas de aplicación descritas en las reivindicaciones.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de ácido dihidrolipoico, que comprende

60 (a) la reacción de



65

ES 2 266 299 T3

en la que Ms significa SO₂-R y R y R' significan, independientemente entre sí, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, arilo o aralquilo, con sulfito de sodio y azufre en metanol.

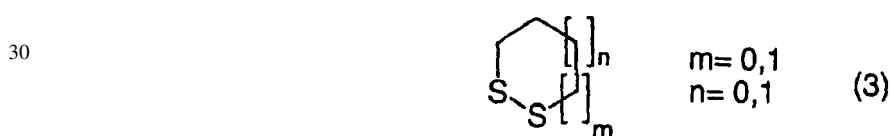
5 El compuesto (2) se prepara mediante reacción del correspondiente 6,8-dihidroioctanoato de alquilo (1) con trietilamina y cloruro de mesilo. Los ésteres de alquilo preferentes son los de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, siendo especialmente precedente el metilo.

10 Preferentemente arilo o Ar, en aralquilo, significa fenilo, naftilo, que pueden estar substituidos, respectivamente, con un, con dos o con tres restos alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono; preferentemente "alquilo", en aralquilo o en cicloalquilo-alquilo, significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, de forma especialmente precedente -CH₂-. El significado precedente de Ms es mesilato o tosilato.

15 Sorprendentemente, el empleo de sulfuro de sodio y de azufre en metanol conduce a la inserción de azufre en (2) con un rendimiento y una pureza sensiblemente mayores en comparación con la DMF. De este modo se consigue en el caso del empleo, descrito en el estado de la técnica, de sulfuro de sodio en DMF para la introducción de azufre en (2) únicamente un rendimiento del 70 hasta 75% (Rao, 1987a; ejemplos). Mediante el procedimiento según la invención se consigue una mayor pureza química del ácido R- o S-dihidrolipoico. Ventajosamente, no solamente pueden mejorarse los rendimientos y la pureza de los productos mediante el empleo de metanol como disolvente durante la introducción de azufre, sino que, además, también se simplifica la obtención del ácido dihidrolipoico según el procedimiento de la invención y posibilita una producción con ahorro de costes: el metanol es un disolvente más económico que la DMF.

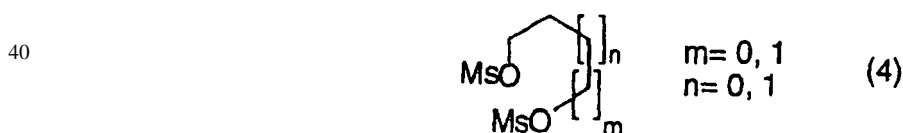
20 Sorprendentemente, el procedimiento según la invención es adecuado también para la introducción de azufre en otros compuestos.

25 Como consecuencia, la invención se refiere también a un procedimiento para la obtención de compuestos, que contengan el elemento estructural (3)



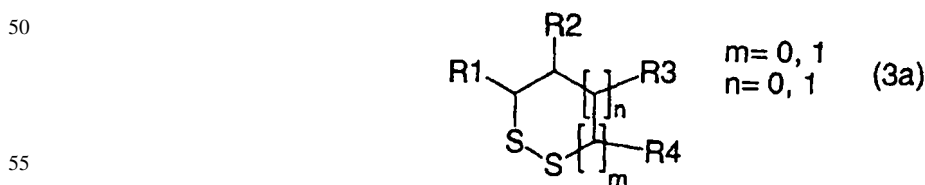
35 que comprende

(a) la reacción de (4)



45 con trihidrato de sulfuro de sodio y con azufre en metanol.

En una forma de realización, el elemento estructural (3) tiene los substituyentes R¹, R², R³ y/o R⁴ (compuesto (3a)):



en la que

60 R¹, R², R³ y/o R⁴ pueden ser, independientemente entre sí: H; alquilo no ramificado o ramificado con 1 hasta 20 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados desde 0 hasta 3 átomos de carbono por O, S, NZ, y/o -X¹-(C=X²)-, siendo X¹ un enlace, O, S, o NZ y/o X² significa O, S o NZ; y/o significan alquil-carbociclo o alquil-heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, aromático, saturado o parcialmente insaturado, con 0 hasta 6 átomos de carbono en el alquilo, con 3 hasta 17 átomos de carbono, pudiéndose elegir desde 0 hasta 3 heteroátomos entre S, N y/o O; y
 65 pudiendo portar cada átomo de carbono de la cadena alquilo o del anillo hasta tres de los substituyentes siguientes OZ, SZ, (C=O)-OZ, NZZ¹, alquilo con 1 hasta 6 átomos de carbono; y pudiendo significar Z y/o Z¹ H o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

ES 2 266 299 T3

Preferentemente se cumple que $n+m$ es igual a 1 o a 2.

El procedimiento, según la invención, es adecuado también para la obtención de derivados del ácido lipoico, del ácido dihidrolipoico y/o de (3) como se han descrito, por ejemplo, en las publicaciones DE4137 773, DE 43 43 592, DE 43 43 593, EP 812 590, WO 00/24734, WO 00/59899 y que quedan abarcadas por la presente. Especialmente quedan abarcadas también las sales, los ésteres o las aminas de los compuesto aquí citados, preferentemente, del ácido dihidrolipoico y del ácido lipoico, o del compuesto (3), o de los compuestos enumerados en la literatura citada. Del mismo modo, quedan abarcados los conocimientos para la obtención de los metabolitos del ácido lipoico o del ácido dihidrolipoico, tales como por ejemplo el ácido bisnorlipoico o tetralipoico.

La reacción, según la invención, de los derivados del ácido sulfúrico (2), por ejemplo del mesilato, se lleva a cabo, preferentemente, en una mezcla de $\text{Na}_2\text{S-S}$ en metanol. Se entenderán por la expresión “metanol” soluciones metabólicas según la invención, en las cuales se disuelven perfectamente el sulfuro de sodio, preferentemente el trihidrato, y el azufre. El técnico en la materia conoce cual debe ser la proporción de uno o de varios disolvente, diferentes, en la solución metanólica y esta depende del o de los “otros disolventes”. Se entenderán por “otro u otros disolventes”, por ejemplo, el agua, la DMF, u otros alcoholes, por ejemplo el etanol, isopropanol, etc. El técnico en la materia puede ensayar fácilmente, por medio de una serie de ensayos correspondientes al estado de la técnica, si una solución metanólica es adecuada para el procedimiento según la invención, especialmente si se disuelven perfectamente en la misma en el sulfuro de sodio preferentemente el trihidrato de sulfuro de sodio y el azufre. Como consecuencia la solución metanólica está constituida, al menos, por un 80% en peso de contenido en metanol, siendo mas preferente un contenido del 90% en peso, siendo especialmente preferente un contenido del 95% en peso en metanol, siendo el caso mas precedente cuando el contenido en metanol sea mayor que el 95%. Es precedente la adición de agua y/o de metanol. La mezcla metanólica contiene preferentemente, al menos, cantidades equimolares de NaS , S y mesilato y, preferentemente, un exceso molar, menor que respectivamente un 100% de Na_2S y S con relación al mesilato. Es más preferente un exceso molar de n 25 hasta un 35% en Na_2S y un exceso molar de un 45 hasta un 55% en azufre en relación al mesilato. Preferentemente, la mezcla metanólica $\text{Na}_2\text{S-S}$ será sometida a una cocción previa.

En una forma preferente de realización se lleva a cabo el procedimiento según la invención mediante la reacción con trihidrato de sulfuro de sodio. Sorprendentemente se ha revelado especialmente ventajoso el empleo de sulfuro de sodio con un pequeño contenido en agua de cristalización y conduce en el procedimiento según la invención a un rendimiento muy elevado. Es especialmente ventajoso el empleo de trihidrato frente al nonahidrato, empleado hasta ahora en la literatura, o bien, también, frente al sulfuro de sodio anhidro. Se ha observado, que el trihidrato de sulfuro de sodio conduce a los rendimientos máximos en ácido dihidrolipoico.

En otra forma de realización, el azufre se encuentra, en el procedimiento según la invención, en un exceso molar con relación al sulfuro de sodio, especialmente con relación al trihidrato de sulfuro de sodio. En una forma precedente re de realización se empleará un exceso molar del 5 al 30% de azufre con relación al sulfuro de sodio. Preferentemente se presenta un exceso de sulfuro de sodio y de azufre con relación al mesilato. De este modo pueden emplearse, en una forma especialmente precedente de realización, 1,3 equivalentes de sulfuro de sodio y 1,5 equivalentes de azufre elemental con relación a 1,0 equivalente de mesilato, en metanol.

En otra forma de realización, el procedimiento según la invención abarca, al menos, otra etapa subsiguiente del procedimiento, elegida entre el grupo constituido:

- (b) reacción con un hidruro complejo;
- (c) extracción de una solución prótica del ácido R-dihidrolipoico o del S dihidrolipoico con disolventes orgánicos a un valor del pH de 9 hasta 10;
- (d) extracción del ácido R-dihidrolipoico o del ácido S-dihidrolipoico con disolventes orgánicos a partir de una solución prótica a un valor del pH de 4 hasta 5; y
- (e) destilación del ácido dihidrolipoico.

Se entenderán por “hidruros complejos” preferentemente los boranatos, especialmente los boranatos alcalinos tal como el NaBH_4 . La reacción con hidruros complejos se lleva a cabo, preferentemente, en solución alcalina, especialmente en solución concentrada de hidróxidos alcalinos. Es especialmente preferente una solución de Borol (por ejemplo 12% de NaBH_4 en NaOH 14M; la composición correspondiente de la solución de Borol puede variar según el fabricante y con cada carga).

Si se lleva a cabo la extracción con un disolvente orgánico, tras la reacción con un hidruro complejo, la solución prótica del ácido dihidrolipoico, a un valor del pH de 9 hasta 10, preferentemente a 9,5 aproximadamente, se obtendrá, tras la elaboración para dar ácido lipoico, un mayor rendimiento en producto cristalizado.

Se entenderán por soluciones próticas, aquellas mezclas de disolventes con, al menos, un 30% de agua, preferentemente mas de un 50% de agua, de forma especialmente preferente mas de un 75% de agua. Los otros componentes son disolventes polares tales como la DMF o alcoholes, especialmente metanol. Los disolventes orgánicos para la extracción son, preferentemente, los disolventes apolares como por ejemplo los disolventes halogenados tales como el

ES 2 266 299 T3

cloruro de metileno o el cloroformo, el glicoléter, los éteres tales como el dietiléter o metil-t.-butiléter, los ésteres tal como el acetato de etilo, los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como el ciclohexano, el hexano, el heptano, el tolueno, o sus mezclas, siendo preferentes como disolventes el hexano, el heptano, el tolueno y el acetato de etilo.

5 Cuando se efectúe la extracción de la solución prótica del ácido dihidrolipoico a un valor del pH de 4 hasta 5, preferentemente a 4,5 aproximadamente en disolvente orgánico, se obtendrá, tras la elaboración para el ácido lipoico, un rendimiento mayor en producto cristalizado. Esta etapa puede ir seguida por una destilación del ácido dihidrolipoico.

10 Sorprendentemente, puede destilarse el ácido dihidrolipoico sin descomposición sensible, en un intervalo de temperaturas desde 160 hasta 220°C, preferentemente incluso a 180 hasta 210°C, de forma especialmente preferente a 200°C \pm 5°C, a presiones desde 0,5 hasta 5 mbares, de forma especialmente preferente a 1 hasta 3 mbares. La destilación se llevará a cabo, preferentemente, de manera continua (evaporador Sambay, de película descendente o de capa fina). Este intervalo de presiones puede realizarse sin un considerable coste técnico. Sorprendentemente se obtiene, tras oxidación subsiguiente y cristalización, más de un 10% adicional de ácido lipoico a partir del ácido dihidrolipoico
15 que en ausencia de destilación. Esta otra optimación de la purificación del ácido dihidrolipoico condujo, sorprendentemente, aún cuando se introdujeron varias etapas, a un mayor rendimiento en ácido lipoico puro. Sorprendentemente, se encontró también que la inversión de la etapa de extracción (en primer lugar extracción a pH 4 hasta 5 y a continuación purificación a pH 9 hasta 10) incluso sin destilación del ácido dihidrolipoico, posibilitaba también elevados rendimientos en ácido lipoico cristalizado. Igualmente es especialmente preferente esta forma de proceder.

20 Preferentemente, se llevará a cabo el procedimiento según la invención sin aislamiento de los productos intermedios.

En otra forma preferente de realización se aportará trihidrato de sulfuro de sodio y azufre en metanol a (2) o a (4).
25 Sorprendentemente, pueden disolverse fácilmente en metanol, a temperatura ambiente, el trihidrato de sulfuro de sodio y el azufre y proporcionan un líquido claro, fácilmente dosificable. Por lo tanto puede llevarse a cabo el procedimiento según la invención, ventajosamente “en sentido inverso”. Bajo la expresión “sentido inverso” se entenderá en este caso que el reactivo constituido por azufre procedente del trihidrato de sulfuro de sodio y de azufre en metanol, se dosifica preferentemente bajo una atmósfera protectora, por ejemplo N₂, directamente al mesilato (2) o (4). Este procedimiento, especialmente preferente, conduce a una menor impurificación del ácido dihidrolipoico. La forma de trabajo “en sentido inverso” condiciona, además un aumento de los rendimientos para la obtención del ácido lipoico hasta el 85%. Desde un punto de vista de la tecnología del procedimiento, la forma de proceder, en sentido inverso, ofrece además la ventaja de que el mesilato, preparado en primer lugar, ya no tiene que descargarse de la cuba. La introducción del azufre puede llevarse a cabo como reacción en un solo recipiente. Para el técnico en la materia es evidente, en la realización del procedimiento según la invención, que los rendimientos y que la aparición de productos secundarios depende de el tipo de la dosificación. De este modo una dosificación demasiado rápida así como una dosificación demasiado lenta pueden conducir a la formación reforzada de productos secundarios. El técnico en la materia conoce la manera de adaptar las correspondientes velocidades y tipos de aplicación a las temperaturas de la reacción empleados, a los volúmenes, a la calidad preferente del producto o a la forma en que se realiza la mezcla.

40 En una forma preferente de realización, la temperatura de la reacción para el procedimiento según la invención se encuentra comprendida entre la temperatura ambiente y el reflujo. De forma especialmente preferente la temperatura de la reacción se encuentra comprendida entre 35 y 45°C. En el caso más preferente la temperatura de la reacción es de 40°C. Se ha encontrado que bajo determinadas condiciones de la reacción, una temperatura de la reacción de 40°C conduce a los rendimientos máximos. A temperaturas demasiado bajas no puede alcanzarse, por ejemplo, una conversión completa. El técnico en la materia sabe el modo en que debe adaptarse la temperatura de la reacción a las correspondientes condiciones del procedimiento.

En una forma de realización especialmente preferente, el procedimiento según la invención se refiere a la obtención del ácido R-lipoico o del ácido S-lipoico abarcando el procedimiento una oxidación del ácido R- S-dihidrolipoico. Si se acidifica la carga tras la obtención del ácido dihidrolipoico (por ejemplo pH <2) y si se extrae con un disolvente orgánico (preferentemente acetato de etilo o tolueno), se obtendrá un ácido dihidrolipoico con elevado rendimiento. Si se oxida y se cristaliza el ácido dihidrolipoico, obtenido de este modo, para dar ácido lipoico, se obtendrá un ácido lipoico con elevado rendimiento, muy puro (GC > 99,5%, ee HPLC (CSP) > 99% (límite de detección)). La oxidación puede llevarse a cabo por ejemplo con FeCl₃/aire, llevándose a cabo la cristalización, preferentemente, en heptano/tolueno (véase la publicación WO 00/08012).

Las etapas del procedimiento anteriormente descrito, para la purificación del ácido dihidrolipoico, conducen, individualmente, y en combinación, a mayores rendimientos en ácido lipoico cristalizado. Es preferente la combinación de
60 las etapas individuales, siendo muy especialmente preferente la realización de todas las etapas anteriormente citadas en el procedimiento, especialmente en el orden en que se han dado los ejemplos.

El procedimiento según la invención abarca también la obtención del ácido R-dihidrolipoico o del ácido dihidrolipoico, siendo químicamente puros el ácido R-dihidrolipoico o el ácido S-dihidrolipoico. Preferentemente, queda abarcada también la obtención del ácido dihidrolipoico químicamente puro. Se entenderán por ácido lipoico químicamente puro o por ácido dihidrolipoico puro, el ácido lipoico o bien el ácido dihidrolipoico puros desde el punto de vista químico y, especialmente, puros desde el punto de vista enantiómero. Se entenderá por ácido R-dihidrolipoico o bien por S-dihidrolipoico y por ácido R-lipoico o bien por ácido S-lipoico químicamente puros aquel material que tenga,

ES 2 266 299 T3

preferentemente, una pureza enantiómera (ee determinado con HPLC, CSP, preferentemente según el procedimiento descrito en la publicación EP 694 524) del 70%, preferentemente del 80%, de forma especialmente preferente del 90%, de forma muy especialmente preferente del 95%, de una manera aún más preferente del 97% o del 98%, el caso más preferente del 99% y por encima de este valor, es decir que se encuentre en el límite de detección. Es especialmente deseable, con relación a la pureza química (GC o HPLC) del ácido R- o bien S-dihidrolipoico un material con una pureza mayor o igual que el 80%, de forma especialmente preferente mayor o igual que el 90% en peso, de forma muy especialmente preferente mayor o igual que el 95% o bien el 97%. Con relación a la pureza química del ácido R- o S-lipoico es preferente un material con más del 99%, de forma especialmente preferente más del 99,5%, de forma muy especialmente preferente más que el 99,9%. Esto corresponde al límite de detección de los métodos empleados.

El procedimiento según la invención abarca, también, la elaboración ulterior del ácido R-lipoico o del ácido S-lipoico en sales farmacológicamente compatibles, o en derivados. Además toda la invención se refiere a la elaboración ulterior del ácido R-lipoico o del ácido S-lipoico según el procedimiento de la invención en derivados farmacológicamente compatibles tales como los ésteres o las amidas del ácido lipoico. Además, la invención se refiere también a la elaboración ulterior del ácido R- o S-lipoico, preparado según la invención, en sales farmacológicamente compatibles, tales como sales alcalinas y alcalinotérreas. Del mismo modo, el procedimientos según la invención se refiere a la obtención de metabolitos, a través, por ejemplo el ácido bosnorlipoico o el ácido tetranorlipoico así como esas sales, ésteres o amidas. La reacción y otros derivados son conocidos por la literatura, por ejemplo por las publicaciones DE 43 43 592, 43 43 593, EP 812 590, WO 00/24734, WO 00/59899, WO 00/53601.

La invención se refiere, también, a un procedimiento para la obtención de productos cosméticos de un medicamento o farmacón, que abarcan una de las etapas del procedimiento según la invención y

(g) formulación del ácido R-dihidrolipoico, del ácido S-dihidrolipoico, del ácido R-lipoico o del ácido S-lipoico en una forma farmacológica o dermatológicamente compatibles.

El ácido lipónico y el ácido dihidrolipónico pueden emplearse también como nutraceúticos en el sector de los artículos comestibles. También es posible el empleo del ácido dihidrolipoico y/o del ácido lipoico en los productos cosmético, como medicamentos o farmacón. Se sabe que el ácido R-lipoico aumenta la sensibilidad a la insulina y, de este modo, puede ser empleado como antidiabético, incluso para impedir y mejorar las secuelas diabéticas. Además puede emplearse el ácido lipoico o el ácido dihidrolipoico o sus derivados para el tratamiento de los trastornos del metabolismo de la glucosa (por ejemplo sistema nervioso central "ZNS"), en el caso de resistencia a la insulina, en cáncer y en trastornos auditivos.

Además, la invención se refiere a una solución que contiene trihidrato de sulfuro de sodio y azufre en metanol, estando presente el azufre en un exceso molar. Se entenderán por la expresión "metanol" las soluciones metanólicas, según la invención, como se han definido más arriba. La mezcla metanólica contiene, preferentemente, al menos cantidades equimolares de Na_2S y de S. La solución según la invención, que puede prepararse mediante disolución de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y azufre elemental en metanol, a temperatura ambiente, ofrece, en comparación con el estado de la técnica, ventajas esenciales: el reactivo es una solución clara, perfectamente dosificable. Este posibilita la "forma de trabajo en sentido inverso", en la cual puede dosificarse, por primera vez, el reactivo azufre al mesilato (2) o (4), lo cual puede conducir a la reducción de la formación de oligómeros. Debido al empleo de la solución puede llevarse a cabo la incorporación de azufre incluso a bajas temperaturas, por ejemplo a 40°C (anteriormente a 65°C o por encima de este valor). El empleo de la solución, según la invención, conduce, además, a una simplificación de la ingeniería del procedimiento, puesto que el mesilato, preparado previamente, puede permanecer en el recipiente. Debido a la solución según la invención puede llevarse a cabo la incorporación del azufre como "reacción en un solo recipiente".

En una forma de realización especialmente preferente, el exceso molar de azufre, de la solución según la invención, se encuentra entre un 5 y un 30% frente al trihidrato de sulfuro de sodio. En una forma de realización preferente se empleará la solución según la invención de tal manera, que se alcance la relación entre mesilato, sulfuro de sodio y azufre en la mezcla de la reacción como se ha indicado mas arriba.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere también a un estuche, que contiene la solución según la invención. La solución puede empaquetarse en uno o en varios recipientes. Los componentes de la solución según la invención, especialmente el disulfuro de sodio, preferentemente en forma de tetrahidrato, el azufre y el metanol o una solución metanólica, pueden empaquetarse individualmente o conjuntamente en un recipiente del estuche. El estuche puede emplearse para la realización del procedimiento según la invención y puede contener instrucciones para la realización.

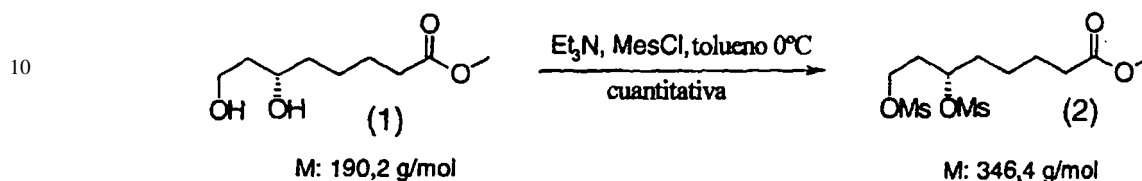
En el presente texto de esta descripción se han citado diversos documentos. Cada uno de estos documentos (con inclusión de las instrucciones y descripciones de los fabricantes) es válido en ese caso como referencia abarcada por la descripción. Sin embargo esto no significa que cada uno de los documentos citados constituya realmente un estado de la técnica para la presente invención.

La presente invención se explica por medio de los ejemplos siguientes sin que la limiten de manera alguna.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Síntesis del 6,8-bis-metanosulfoniloxioctanoato



20 Se dispusieron en un recipiente HWS, de 2 litros, 98 g (0,50 moles) del 6,8-dihidroxiocetanoato de metilo a temperatura ambiente, en 1500 ml de tolueno. La carga se enfrió a 0°C y se combinó con 173 ml (1,25 moles) de trietilamina. Se añadieron, gota a gota, en el transcurso de 2 horas, a una temperatura interna de 0-5°C, 143,2 g (1,25 moles) de cloruro del ácido metanosulfúrico. La carga se calentó hasta 25°C y se agitó durante otras dos horas.

25 Para la separación del hidrocioruro de trietilamina se añadieron 300 g de agua helada a la mezcla de la reacción y se continuó agitando intensamente durante 5 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo una vez con tolueno.

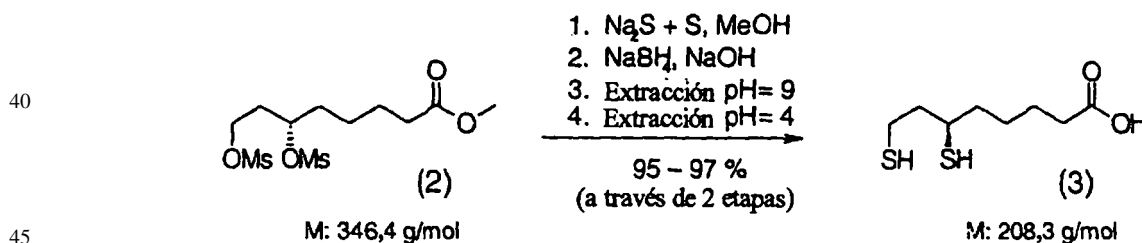
Las fases de tolueno reunidas se lavaron una vez con agua completamente desalinizada y se concentraron por evaporación (presión: 60 a 30 mbares, temperatura de la camisa: 50°C, temperatura interna < 45°C). La solución en bruto se emplea directamente en la etapa siguiente.

30 Rendimiento: 268,3 g de solución en bruto (conversivo: cuantitativa).

Ejemplo 2

Incorporación de azufre

35



50 Se diluyeron con metanol 0,5 moles de solución de bismesilato y se calentaron 40°C. Se añadió, gota a gota, en el transcurso de 4 horas, bajo atmósfera de N₂, una solución formada por 250 ml de metanol, 81,8 g (0,65 moles) de Na₂S·3 H₂O y 24,0 g (0,75 moles) de azufre a 40°C y se continuó agitando durante otras tres horas.

Se añadieron 1000 ml de agua completamente desalinizada y a continuación se añadió 0,65 moles de solución Borol, se eliminó por destilación y se agitó a esa temperatura durante otras dos horas.

55 La carga se combina con 100 ml de tolueno y se ajusta a pH 9 con H₂SO₄. La fase toluénica se separa y se desecha.

La fase acuosa se combina con tolueno y se ajusta a pH 4,5 con H₂SO₄. Tras la separación de las fases se extrae, de nuevo, la fase acuosa una vez con tolueno. Las fases toluénicas reunidas se lavan con agua completamente desalinizada y a continuación se concentran por evaporación en vacío.

60

Rendimiento: 125,7 g (96,6% con relación al diol 1).

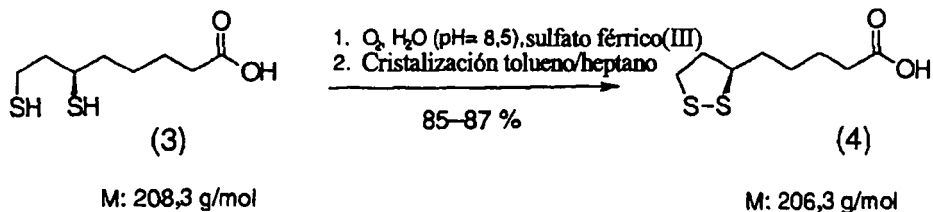
Contenido (GC i. St.): 78% de ácido R-dihidrolipoico, 1,8% de ácido R-lipoico.

65

ES 2 266 299 T3

Ejemplo 3

Oxidación para el ácido lipoico



Se introducen en un matraz redondo, de 10 litros, 125,5 g de solución de ácido dihidrolipoico en 5 litros de agua completamente desalinizada, la solución se ajusta a pH 8,5 con lejía diluida de hidróxido de sodio y se combina con cantidades catalíticas de solución de sulfato férrico (III). Se gasifica con aire hasta la aparición de un color azul claro. Tras la adición de 600 ml de tolueno se ajusta a pH con H₂SO₄. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae una vez con tolueno. Las fases toluénicas reunidas se concentran por evaporación hasta el 25% aproximadamente de su volumen. El residuo se combina con 600 ml de heptano, se agitó bajo el hidrógeno y, a continuación, se hizo pasar a presión a través de un filtro cargado con gel de sílice. El filtro se lava finalmente con mezcla de tolueno/heptano.

Los filtrados reunidos se inoculan a temperatura ambiente en recipientes HWS, de 2 litros. La carga se enfría y a continuación se continúa agitando a -10°C. Los cristales amarillos se separan por filtración, se lavan con heptano y se secan hasta constancia de peso.

Rendimiento: 85,6% referido al diol 1.

Contenido (GC i. St.): 99,95%.

Valor ee: >99%, el enantiómero S no pudo ser detectado.

En las lejías madre pudo detectares además un 8,2% del ácido R-lipoico.

Ejemplo 4

(a) (1 → 2): Se disponen en un litro de tolueno 170 ml (1,25 mol) de trietilamina y una solución de 98 g (0,5 mol) del (S)-6,8-dihidroioctanoato de metilo 1. Se enfría y se añaden 143 g (1,25 mol) de cloruro de mesilo. Tras la separación del hidrocloreuro de trietilamonio se concentra la solución por evaporación. La conversión es cuantitativa.

(b) (2 → 3): Se cuecen en metanol 151 g (0,63 mol) de sulfuro de sodio y 24 g de polvo de azufre. La mezcla de la reacción se combina con 0,5 moles del mesilato. Se diluye con agua completamente desalinizada (agua VE). Tras reacción con 174 g (0,55 mol) de solución al 12% de NaBH₄ en lejía de hidróxido de sodio 14M (solución de Borol) se elimina el disolvente por destilación. La carga se ajusta a pH 1 y se extrae con tolueno. Rendimiento. 105,1 g (90%, 91% con relación al diol 1).

(c) (3 → 4): Se introducen en un matraz redondo, de 10 litros, 105,1 g del ácido dihidrolipoico en 5 litros de agua completamente desalinizada, la solución se ajusta a pH 8,5 y se combina con cantidades catalíticas de cloruro férrico (III). Se gasifica con aire hasta la conversión completa. La solución se ajusta a pH 2 y se extrae con tolueno. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra por evaporación. El residuo se combina con heptano industrial y se hace pasar a presión a través de un filtro cargado con 5 g de gel de sílice.

El ácido R-lipoico se separa por cristalización bajo refrigeración, que se seca en corriente de nitrógeno.

El rendimiento es de 65,9 g (64% de la teoría con relación al diol 1).

Contenido GC > 99,9%

Contenido ee: > 99%

ES 2 266 299 T3

Ejemplo 5

Realización de la destilación

5 (a) (1 → 2): Se disponen en un litro de tolueno 170 ml (1,25 moles) de trietilamina y una solución de 98 g (0,5 moles) del (6S)-6,8-dihidroxiocetanoato de metilo. Se enfría y se añaden 143 g (1,25 moles) de cloruro de mesilo. Tras separación del hidrocloreto de trietilamonio se concentra la solución por evaporación. La conversión es cuantitativa.

10 (b) (2 → 3): Se cuecen 151 g (0,63 moles) de sulfuro de sodio y 24 g de polvo de azufre en metanol. La mezcla de la reacción se combina con 0,5 moles de mesilato. Se diluye con agua completamente desalinizada, se añaden 164 g (0,55 moles) de solución de Borol y el disolvente se elimina por destilación. La carga se ajusta a pH 1 y se extrae con tolueno. La fase orgánica se libera del disolvente. El aceite remanente se destila en el evaporador de película descendente (1 a 3 mb, 200°C).

15 Rendimiento: 95,3 (96%, 88% con relación al diol 1)

(c) (3 → 4): Se introducen en un matraz redondo, de 10 litros, 95,3 g de ácido dihidrolipoico destilado en 5 litros de agua completamente desalinizada, la solución se ajusta a pH 8,5 y se combina con cantidades catalíticas de cloruro férrico (III). Se gasifica con aire hasta la conversión completa. La solución se ajusta a pH 2 y se extrae con tolueno. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra por evaporación. El residuo se combina con heptano industrial y se hace pasar a presión a través de un filtro cargado con 5 g de gel de sílice.

25 El ácido R-lipoico se separa por cristalización bajo refrigeración, que se seca en corriente de nitrógeno.

El rendimiento es de 74,2 g en (72% de la teoría, con relación al diol 1)

Contenido GC: > 99,9%

30 Contenido ee: >99%

Ejemplo 6

Extracción a pH 9 y destilación

(a) (1 → 2): Se dispone de 170 ml (1,25 moles) de trietilamina y una solución de 98 g (0,5 moles) de (6S)-6,8-dihidroxiocetanoato de metilo 1 en un litro de tolueno. Se enfría y se añade 143 g (1,25 moles) de cloruro de mesilo. Tras la separación del hidrocloreto de trietilamonio se concentra la ejecución por evaporación. La conversión es cuantitativa.

(b) (2 → 3): Se cuecen 151 g (0,63 moles) de sulfuro de sodio y 24 g de polvo de azufre en metanol. La mezcla de la reacción se combina con 0,5 moles del mesilato. Se diluye con agua completamente desalinizada y se añaden 174 g (0,55 moles) de solución de Borol. La carga se ajusta a pH 9 con ácido sulfúrico y se extrae con tolueno. La fase toluénica se desecha. La carga se ajusta, a continuación, a pH 1 y se extrae con tolueno. La fase orgánica se libera del disolvente. El aceite remanente se destila en el evaporador de película descendente (1 hasta 3 bares, 200°C).

50 Rendimiento: 91,1 g (95%, 85% con relación al diol 1).

(c) (3 → 4): Se introducen en un matraz circular, de 10 litros, 91,1 g de ácido dihidrolipoico destilado en 5 litros de agua completamente desalinizada, la solución se ajusta a pH 8,5 y se combina con cantidades catalíticas de cloruro férrico (III). Se gasifica con aire hasta la conversión completa. La solución se ajusta a pH 2 y se extrae con tolueno. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra por evaporación. El residuo se combina con heptano industrial y se hace pasar a presión a través de un filtro cargado con 100 g de gel de sílice.

55 El ácido R-lipoico se separa por cristalización bajo refrigeración, que se seca en corriente de nitrógeno.

El rendimiento es de 76,2 g (74% de la teoría con relación al diol 1).

60 Contenido GC: > 99,9%

Contenido ee: > 99%

65

ES 2 266 299 T3

Ejemplo 7

Extracción a pH 9, a pH 4 y destilación

5 (a) (1 → 2): Se disponen en 1 litro de agua 170 ml (1,25 moles) de trietilamina y una solución de 98 g (0,5 moles) del (6S)-6,8-dihidroxi octanoato de metilo 1. Se refrigera y se añaden 143 g (1,25 moles) de cloruro de mesilo. Tras separación del hidrocloreto de trietilamonio se concentra la solución por evaporación. La conversión es cuantitativa.

10 (b) (2 → 3): Se cuecen 151 g (0,63 moles) de sulfuro de sodio y 24 g de polvo de azufre en metanol. La mezcla de la reacción se combina con 0,5 moles del mesilato. Se diluye con agua completamente desalinizada y se añaden 174 g (0,55 moles) de solución de Borol. La carga se ajusta a pH 9 con ácido sulfúrico y se extrae con tolueno. La fase toluénica se desecha. La carga se ajusta, a continuación a pH 4 y se extrae con tolueno. La fase orgánica se libera del disolvente. El aceite remanente se destila en el evaporador de película descendente (1 hasta 3 mbares, 200°C).

15 Rendimiento: 95,2 g (97%, 88% con relación al diol 1).

20 (c) (3 → 4): Se introducen en un matraz redondo, de 10 litros, 95,2 g de ácido dihidrolipoico destilado en 5 litros de agua completamente desalinizada, la solución se ajusta a pH 8,5 y se combina con cantidades catalíticas de cloruro férrico (III). Se gasifica con aire hasta la conversión completa. La solución se ajusta a pH 2 y se extrae con tolueno. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra por evaporación. El residuo se combina con heptano industrial y se hace pasar a presión a través de un filtro cargado con 5 g de gel de sílice.

25 El ácido R-lipoico se separa por cristalización bajo refrigeración, que se seca en corriente de nitrógeno.

El rendimiento es de 77,2 g (75% de la teoría con relación al diol 1)

Contenido GC: > 99,9%

30 Contenido ee: > 99%

Ejemplo 8

Extracciones a pH 4, pH 9

35 (a) (1 → 2): Se disponen, en 1 litro de tolueno, 170 ml (1,25 moles) de trietilamina y una solución de 98 g (97%, 0,5 moles) del (6S)-6,8-dihidroxi octanoato de metilo 1. Se refrigera y se añaden 143 g (1,25 moles) de cloruro de mesilo. Tras la separación del hidrocloreto de trietilamonio se concentra la solución por evaporación. La conversión es cuantitativa.

40 (b) (2 → 3): Se cuecen 151 g (0,63 moles) de sulfuro de sodio y 24 g de polvo de azufre en metanol. La mezcla de la reacción se combina con 0,5 moles del mesilato. Se diluye con agua completamente desalinizada y se añaden 174 g (0,55 moles) de solución de Borol. La carga se ajusta a pH 9 con ácido sulfúrico y se extrae con tolueno. La fase acuosa se desecha. La carga se ajusta, a continuación a pH 4 y se extrae con tolueno. La fase orgánica se desecha.

50 (c) (3 → 4): La solución acuosa obtenida se agita con 5 litros de agua completamente desalinizada y se combina con cantidades catalíticas de cloruro férrico (III). Se gasifica con aire hasta la conversión completa. La solución se ajusta a pH 2 y se extrae con tolueno. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra por evaporación. El residuo se combina con heptano industrial y se hace pasar a presión a través de un filtro cargado con 5 g de gel de sílice.

55 El ácido R-lipoico se separa por cristalización bajo refrigeración, que se seca en corriente de nitrógeno.

El rendimiento es de 73% de la teoría con relación al diol 1

Contenido GC: > 99,9%

60 Contenido ee: > 99%

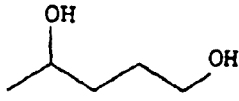
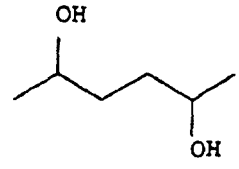
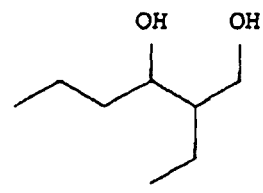
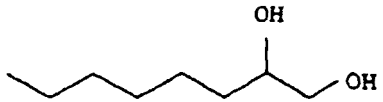
Ejemplo 9

Incorporación de azufre

De acuerdo con el procedimiento, como el que se ha descrito en los ejemplo 1 a 8, puede incorporarse también azufre en mesilatos de compuestos que contengan el elemento estructural (3).

ES 2 266 299 T3

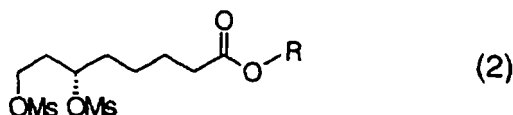
La tabla siguiente muestra que puede incorporarse disulfuro en diversos dioles, según el procedimiento de invención, para la síntesis de anillos con 4, con 5 o con 6 miembros, con buenos rendimientos. Del mismo modo se alcanzó con el 2,4-pentanodiol una buena conversión en la mesilación y en la incorporación del azufre.

Diol	Rendimiento en mesilato	Rendimiento en disulfuro
	98 %	58 %
		
	76 %	40 %
	100 %	85 %
	100 %	56 %

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención del ácido R- o S-dihidrolipoico, que comprende

(a) la reacción de



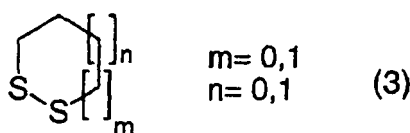
o sus estereoisómeros,

donde

MS significan $\text{SO}_2\text{-R}'$ y R y R' significan, independientemente entre sí, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, arilo o aralquilo,

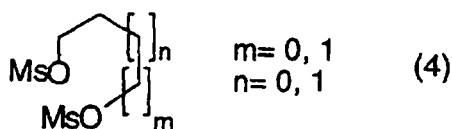
con sulfuro de sodio y azufre en metanol.

2. Procedimiento para la obtención de los compuestos que contienen el elemento estructural (3)



que comprende

(a) la reacción de (4)



con trihidrato de sulfuro de sodio y con azufre en metanol.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se lleva a cabo la reacción con trihidrato de sulfuro de sodio.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el azufre se presenta en un exceso molar con relación al sulfuro de sodio.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende al menos una etapa subsiguiente del procedimiento, elegida del grupo constituido por:

- (b) reacción con un hidruro complejo;
- (c) extracción de una solución protónica del ácido R-dihidrolipoico o del ácido S-dihidrolipoico con disolventes orgánicos a un valor del pH de 9 hasta 10;
- (d) extracción del ácido R-dihidrolipoico o del ácido S-dihidrolipoico con disolventes orgánicos a partir de una solución prótica a un valor del pH de 4 hasta 5; y
- (e) destilación del ácido dihidrolipoico.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se añaden trihidrato de sulfuro de sodio y azufre en metanol a (2) o a (4).

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la temperatura de la reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y 70°C .

ES 2 266 299 T3

8. Procedimiento según la reivindicación siguiente, en el que la temperatura de la reacción está comprendida entre 35°C y 45°C.

5 9. Procedimiento para la obtención de ácido R-lipoico o de ácido S-lipoico que comprende las etapas según una de las reivindicaciones 1 a 8 y

(f) a continuación la oxidación del ácido R o S-dihidrolipoico.

10 10. Procedimiento para la obtención del ácido R-dihidrolipoico o del ácido S-dihidrolipoico que comprende el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ácido R-dihidrolipoico o el ácido S-dihidrolipoico es químicamente puro.

15 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la elaboración ulterior del ácido R-lipoico o del ácido S-lipoico en sales o derivados farmacológicamente compatibles.

12. Procedimiento para la obtención de productos cosméticos, de un medicamento, o de un fármaco, que comprende una de las etapas de las reivindicaciones 1 a 11 y

20 (g) la formulación del ácido R-dihidrolipoico, del ácido S-dihidrolipoico, del ácido R-lipoico o del ácido S-lipoico en una forma dermatológica o farmacológicamente compatibles.

13. Solución, que contiene trihidrato de sulfuro de sodio y azufre en metanol, estando presente el azufre en un exceso molar.

25 14. Solución según la reivindicación 12, en la que el exceso molar de azufre con relación al trihidrato de sulfuro de sodio está comprendido entre un 5 y un 30%.

15. Estuche, que comprende la solución según las reivindicaciones 13 o 14.

30

35

40

45

50

55

60

65