

317235

20 OCT. 1965

P.- 30.162

317235



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 8 de Septiembre de 1.965, con el número 317.235

en

E S P A Ñ A

por DIEZ años

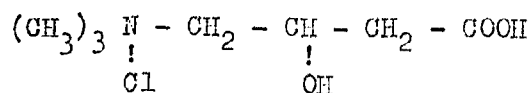
a nombre de TANABE SEIYAKU CO., LTD., entidad japonesa, establecida en No. 21 Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CLORURO DE CARNITINA"

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar clorometilato del ácido gamma-dimetilamino-beta-hidróxi butírico (al que después se hace alusión en la Memoria como "cloruro de carnitina"), que tiene la fórmula siguiente:

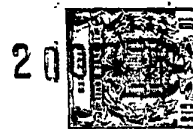
5



10

Se sabe que el cloruro de carnitina, que es el deri-

317235

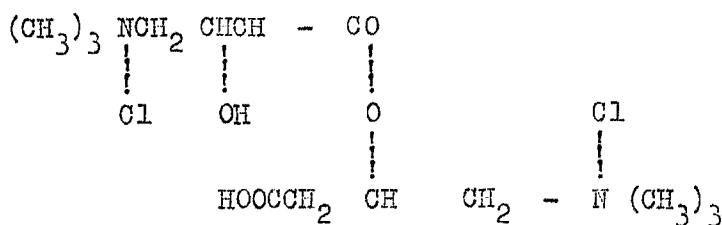


vado estabilizado de la carnitina, conocida como vitamina B₁₁, puede obtenerse hidrolizando el compuesto de nitrilo correspondiente.

5 Según las técnicas anteriores, la hidrólisis se ha realizado utilizando ácido clorhídrico concentrado en disolución alcohólica, o haciendo pasar gas de cloruro de hidrógeno a través de la disolución. El cloruro de carnitina producido se recogía después en forma de su complejo con cloruro aúrico o de su sal de Reinecke a partir de
10 las aguas madres. No obstante, tales métodos no son adecuados para una gran producción de dicho producto, y sus rendimientos no son satisfactorios.

Además, hay un informe de que se ha obtenido un nuevo derivado de carnitina de la fórmula:

15



20

hidrolizando el nitrilo con ácido clorhídrico concentrado a 130°C durante 10 horas. Pero el informe no tiene ninguna relación con la presente invención porque el producto, per se, no es cloruro de carnitina.

25

Después de haber examinado cuidadosamente las condiciones referentes a la hidrólisis del clorometilato (al que en la Memoria se hace referencia como nitrilo de carnitina o gamma-dimetilamino-beta-hidroxil-butilonitrilo), se ha encontrado un método para la producción en masa de dicho producto.
30



Según la presente invención, puede obtenerse cloruro de carnitina hidrolizando nitrilo de carnitina con ácido clorhídrico concentrado cuya concentración es superior al 30%, a una temperatura inferior a 100°C. La hidrólisis del nitrilo de carnitina con ácido clorhídrico concentrado a una temperatura más elevada, se conoce ya como técnica anterior, como se ha mencionado en lo que queda dicho. En ese caso se producen, a tal temperatura, compuestos distintos al cloruro de carnitina.

Se ha encontrado que no puede observarse ninguna reacción secundaria al producir cloruro de carnitina con un buen rendimiento, si la hidrólisis se lleve a cabo a temperaturas inferiores al punto de ebullición del ácido clorhídrico en un baño de agua hirviendo (100°C).

Una vez que la hidrólisis se realiza bajo condiciones tales como las descritas anteriormente, es muy fácil recoger, a partir de la mezcla de reacción, el cloruro de carnitina producido. Por lo tanto, no es necesario separar el compuesto en las formas de su complejo con cloruro cúprico o de su sal de Reinecke. El producto puede cristalizarse a partir de disolventes orgánicos tales como metanol, etanol y acetona. En tal caso, la concentración preferible de etanol es 70-95%. El metanol o la acetona son también preferibles si están en estado puro.

El nitrilo de carnitina que ha de emplearse para la presente invención puede estar, bien en su forma racémica o en sus formas ópticamente activas. La resolución óptica del nitrilo de carnitina puede realizarse de una manera convencional. Dicha resolución se lleva a cabo, por ejemplo, formando una sal de nitrilo de carnitina con ácido

317235



D-tartárico o con ácido D-dibenzoiltartárico, y separando los diastereoisómeros por medio de las diferencias de solubilidad entre uno y otro. Detalles de tal método se muestran en el siguiente experimento.

5

Experimento

35,7 g de d,l-nitrilo de carnitina se hacen reaccionar, en 550 cc. de metanol al 95%, con óxido de plata producido a partir de 37,5 g de nitrato de plata y 9,6 g de hidróxido de sodio, para producir una disolución de hidróxido de nitrilo de carnitina. A la disolución se añadieron 30 g de ácido D-tartárico y 350 cc. de metanol al 95%. Se separó por filtración una pequeña cantidad de sustancias insolubles. Después de añadir una pequeña cantidad de cristales de siembra, el filtrado se dejó reposar en un refrigerador durante 2 días. El D-tartarato de l-nitrilo de carnitina precipitado se recrystalizó a partir de 300 cc de metanol al 95%. Producción: 25 g. Se disuelven 25 g de dichos cristales en la mezcla de 7,9 g de ácido clorhídrico concentrado y 40 cc. de agua, y la disolución se condensó bajo presión reducida en un baño de agua. Después de añadir una pequeña cantidad de etanol, se dejó reposar el residuo, con lo que se obtienen 10 g de l-nitrilo de carnitina crudo.

10

15

20

25

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -9,0 \text{ (C. 1\% en agua)}$$

30

Se repite la recrystalización con los cristales a partir de

metanol, con lo que se obtienen 3 g de agujas blancas de l-nitrilo de carnitina. P. de F. : 245°C (con descomposición)

5
$$\left[\alpha \right]_{D}^{20} = - 26 \pm 1 \text{ (C. 1\%, en agua)}$$

Las aguas madres a partir de las que se había separado por filtración la sal de l-nitrilo de carnitina, se condensaron a presión reducida en un baño de agua. Se añadieron al residuo 150 cc. de metanol al 95% para precipitar los cristales. Los cristales se separaron por filtración y el filtrado se condensó, obteniendo así 8 g de D-tartrato de d-nitrilo de carnitina. Dicho producto se hidrolizó con ácido clorhídrico, de modo similar al precedente, con lo que se obtuvieron 3,5 g de d-nitrilo de carnitina crudo.

10
$$\left[\alpha \right]_{D}^{20} = + 22,0 \text{ (C. 1\%, en agua)}$$

20

Se repite la recristalización con los cristales a partir de metanol, con lo que se obtienen 2 g de agujas blancas de d-nitrilo de carnitina. P. de f. 245°C (con descomposición)

25

$$\left[\alpha \right]_{D}^{20} = + 26 \pm 1 \text{ (C. 1\%, en agua)}$$

30

La resolución puede realizarse utilizando ácido D-dibenzoil-tartárico en lugar de ácido D-tartárico. Además, tal reso-

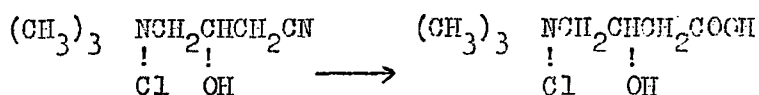
317235



lución puede realizarse haciendo reaccionar d,l-nitrilo de carnitina con D-tartrato de plata o benzoil-D-tartrato de plata, sin producir hidróxido de carnitina por medio del tratamiento preliminar con óxido de plata.

5 Estos nitrilos de carnitina ópticamente activos así obtenidos pueden convertirse en los correspondientes cloruros de carnitina ópticamente activos hidrolizándolos de acuerdo con la presente invención, por el mismo procedimiento que el empleado en el caso de la mezcla racémica.

10 La reacción de la presente invención se ilustra por medio de las fórmulas siguientes:



15

Ejemplo 1

1500 g de d,l-nitrilo de carnitina se disolvieron en 1700 g de ácido clorhídrico concentrado, y la disolución se calentó durante 4 horas en un baño de agua hirviendo, bajo agitación. La mezcla se dejó reposar durante toda la noche, y se filtró para separar el cloruro de amonio. La pasta del filtro se lavó con 1 l. de metanol. Se reunieron el filtrado y el líquido de lavado con metanol,

20 y después se evaporaron hasta sequedad, a presión reducida, en un baño de vapor. El residuo se disolvió en agua. La disolución se decoloró y después se filtró. El filtrado se evaporó otra vez hasta sequedad. El residuo se recristalizó a partir de 10 l. de etanol del 95%, para producir 1000

25 g de prismas blancos de d,l-cloruro de carnitina. P. de f.:

30



195°C. Las aguas madres se condensaron para obtener 400 g de los segundos cristales.

Ejemplo 2

5

20 g de l-nitrilo de carnitina se disolvieron en 34 g de ácido clorhídrico concentrado, y la disolución se calentó durante cuatro horas en un baño de agua hirviendo con agitación. La mezcla se dejó reposar durante toda la noche a temperatura ambiente, y se filtró para separar el cloruro de amonio. La pasta del filtro se lavó con 10 cc. de etanol. El filtrado y el líquido de lavado se reunieron para recoger el l-cloruro de carnitina que va con ellos y se condensaron a presión reducida en un baño de vapor. El residuo se disolvió en 40 cc de metanol. Se añadieron a la disolución 300 cc. de acetona, para separar la parte restante de cloruro de amonio. El filtrado se condensó bajo presión reducida en un baño de vapor, y el residuo se disolvió en 100 cc. de etanol absoluto. A esta disolución se añadieron 500 cc. de acetona absoluta, y se la dejó reposar en una cámara de hielo, con lo que se obtuvieron 15 g de prismas blancos de l-cloruro de carnitina.

10

15

20

25

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = - 20,9 \pm 1 \quad (C. 1\%, \text{ en agua})$$

Ejemplo 3

20 g. de d-nitrilo de carnitina se disolvieron en 34 g de ácido clorhídrico concentrado, y la disolución se

30

317235



calentó durante 4 horas, en un baño de agua hirviendo, con
agitación. La mezcla se trató de la misma forma que en los
ejemplos precedentes, con lo que se obtuvieron 14 g de pris-
mas blancos de d-cloruro de carnitina. P. de f.: 135 -
5 137°C.

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = + 20,5 \pm 1 \quad (\text{C. l.}, \text{ en agua})$$

10

- N O T A -

15

Los puntos de invención propia, no nueva, estable-
cida, practicada ni divulgada en España que se presentan
para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-
troducción, por DIEZ años, son los siguientes:

20

1.- Un procedimiento para preparar cloruro de car-
nitina, que comprende hidrolizar nitrilo de carnitina con
un ácido clorhídrico de concentración superior al 30% a
una temperatura por debajo de 100°C.

2.- Un procedimiento para preparar cloruro de car-
nitina.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y con los fines que se han especificado.

317235²



Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 OCT. 1965

P.A.

Alberto de Elzabur
Por Poder

JJV. *M Ca*