



PATENTE DE INVENCION

Your ref: Br. 39.

322595

Memoria Descriptiva
sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
CLORUROS DE d,l-, l- y d-carnitinamida".

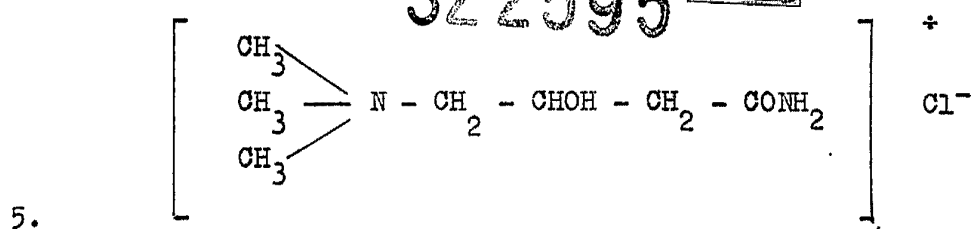
Solicitante: SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS CHIMIQUES
DU MARLY, entidad belga, residente en: 4, Boulevard
Piercot, LIEGE, Bélgica.

Inventor: Fernand BINON, Herbert ZIEGLER y Claude MARR.

El presente invento se refiere a un pro-
cedimiento para la preparación de cloruros de
d,l-, l- y d-carnitinamida correspondientes a la
fórmula siguiente considerada en sus formas racé-
mica, levogira y dextrogira:

5.

32 2595



Ya se sabe que esta substancia puede obtenerse reaccionando peróxido de hidrógeno en hidróxido amónico con el cloruro del d,l-carnitina nitrilo.

10. El procedimiento, objeto de este invento, comprende la hidrólisis simple del cloruro de d,l-, de l- o de d-carnitina nitrilo, mediante la acción del ácido clorhídrico sobre el nitrilo apropiado a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 55°C, de acuerdo con la duración de la reacción, que puede oscilar desde unas 60 horas a temperatura baja, hasta unas 10 horas a temperatura más elevada. No obstante, se ha descubierto que los límites óptimos quedan comprendidos entre 44 y 48 horas en cuanto a duración y entre 20°C y 25°C en cuanto a temperatura se refiere. Cuando finaliza la reacción de hidrólisis, se separa la amida de la solución en forma de cristales por medios conocidos como, por ejemplo, enfriamiento de la solución a una temperatura inferior o igual a 0°C, añadiendo un alcohol como el isopropanol, filtrando y secando los cristales obtenidos. Además del alcohol se puede añadir a la solución así enfriada una cetona, como por ejemplo, acetona, para contrarrestar cualquier acción solubilizante excesiva que pudiera
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

322595

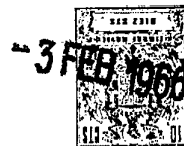


ejercer el alcohol.

- Este procedimiento difiere del referido en principio relacionado con la preparación de d,l-carnitinamida, no solamente por la naturaleza del reactivo empleado, sino también por el hecho de que, cuando el producto de iniciación utilizado es el nitrilo racémico, permite que se obtenga un cloruro de d,l-carnitinamida que tiene un grado más elevado de pureza que el resultante por los procedimientos tradicionales conocidos. El procedimiento del invento proporciona, de hecho un cloruro de d,l-carnitinamida con una temperatura de fusión de 212°C comparado con la temperatura de fusión de 206°C del producto obtenido por los procedimientos conocidos.
- 5.
- 10.
- 15.

- El procedimiento de este invento presenta además una sorprendente característica cuando se considera que el isomerismo óptico de los cloruros de carnitina nitrilo levogiro y dextrogiro es vulnerable al ácido fuerte que tiende a convertirlos en los derivados racémicos.
- 20.

- Con relación a los nuevos productos preparados mediante el procedimiento del invento, se ha observado que el cloruro de l-carnitinamida ejerce un efecto estimulante sobre la respiración. Además, ambas amidas, levogira y dextrogira, constituyen productos de iniciación a partir de los cuales se pueden preparar otros derivados de utilización terapéutica, tales como los cloruros de d,l-carnitina y l-carnitina.
- 25.
- 30.



Las tres amidas descritas en la presente memoria pueden convertirse en sus hidróxidos correspondientes, por ejemplo, por la acción del hidróxido de plata^o por cualquier otro medio conocido como puede ser pasándolas a través de una resina intercambiadora de iones. No obstante, esta operación no forma parte del invento expuesto en esta memoria.

El procedimiento puede quedar ilustrado, aunque no limitado por los ejemplos que se exponen a continuación.

EJEMPLO 1 -

Se disolvieron 7,5 gramos de cloruro de d,l-carnitina nitrilo (cloruro de 3-hidroxi-4-trimetilamino-butironitrilo) (0,042 moles) en 15 ml de ácido clorhídrico (densidad = 1,19). Se dejó reposar la solución durante 46 horas a una temperatura de 20 a 25°C. Entonces se enfrió a 0°C y, mientras se mantuvo esta temperatura, se añadieron 60 ml de isopropanol seguido de 60 ml de acetona. Entonces se colocó la solución en el refrigerador durante varias horas y se filtraron los cristales de cloruro de d,l-carnitinamida formados. La temperatura de fusión fué de 212°C.

EJEMPLO 2 -

Se dejó reposar una solución de 1,79 gramos de cloruro de l-carnitina nitrilo (0,01 mol) en 3,6 ml de ácido clorhídrico (densidad = 1,19) durante 46 horas a una temperatura de 20 a 25°C. Entonces se enfrió a 0°C y mientras se mantenía a esta temperatura, se añadieron 18 ml de isopropanol y 25

322595 - 5 -



ml de acetona. Después se colocó la solución en el refrigerador durante varias horas y se filtraron los cristales de cloruro de l-carnitinamida que se formaron. El punto de fusión fué de 244°C.

5. $[\alpha]_D = -17,4^\circ$ (límites de tolerancia : 0,3°) (Concentración = 10%, agua).

El cloruro de l-carnitinamida así obtenido puede convertirse, si así se desea, en un hidróxido. A continuación se describe un procedimiento que se puede emplear para este fin.

10. Se agita una solución de 4 gramos de cloruro de l-carnitinamida en 20 ml de metanol durante 15 minutos con óxido de plata recién preparado partiendo de 6,9 gramos de AgNO_3 . Después de haber filtrado el cloruro de plata formado y de haberse aclarado la solución con carbón vegetal activado, se añade una cierta cantidad de éter para precipitar el aceite que se disuelve entonces en isopropanol.
15. Mediante la adición gradual de éter, se obtiene el hidróxido de l-carnitinamida en forma sólida que se descompone bajo la acción del calor y que tiene un poder de rotación de $-21,2^\circ$ (límites de tolerancia: 0,2°) (Concentración = 12 %, metanol).
- 20.

EJEMPLO 3 -

25. Se disolvieron 3,9 gramos de cloruro de d-carnitina nitrilo (0,022 mol) en 8 ml de ácido clorhídrico (densidad = 1,19). Se dejó reposar la solución durante 46 horas a una temperatura de 20 a 25°C. Después se enfrió a 0°C y, manteniendo esta
30. temperatura, se añadieron 40 ml de isopropanol. En-

322595 - 6 -



tonces se colocó la solución durante varias horas en el refrigerador y se filtraron los cristales de d-carnitinamida que se había formado. La temperatura de fusión fué de 244°C.

5. $[\alpha]_D = + 17,5^\circ$ (límites de tolerancia : 0,5°) (Concentración = 10 %, agua).

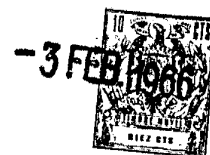
El cloruro de d-carnitinamida obtenido se puede convertir, si se desea, en su hidróxido por el mismo procedimiento que el empleado para formar el hidróxido de l-carnitinamida, por ejemplo:

10. Se agitó una solución de 4 gramos de cloruro de d-carnitinamida en 20 ml de metanol durante 15 minutos con un hidróxido de plata recién preparado partiendo de 6,9 gramos de AgNO_3 .
15. Después de filtrar el cloruro de plata formado y de aclarar la solución, se añade una cierta cantidad de éter para precipitar el aceite que se disuelve en isopropanol. Mediante la adición posterior de éter, se obtiene hidróxido de d-carnitinamida en forma sólida, que se descompone bajo la acción del calor y que tiene un poder de rotación de + 21,2° (límites de tolerancia: 0,2°)(Concentración = 12 %, metanol).
- 20.

- NOTA -

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
30. corresponde a una solicitud de Patente presentada en

322595 - 7 -



- Bélgica, con fecha 3 de Febrero de 1965, bajo el Nº 659.194, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLORUROS DE d,l-, l- y d-CARNITINAMIDA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
10. 1ª.- "Procedimiento para la preparación de cloruros de d,l-, l- y d-carnitinamida", correspondientes a la fórmula siguiente considerada en sus formas racémica, levógira y dextrogira:
15.
$$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right] \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \\ \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{CONH}_2 \left. \vphantom{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}} \right] \begin{array}{c} + \\ \text{Cl}^- \end{array}$$
20. caracterizado porque el cloruro de d,l-, l- o d-carnitina nitrilo se hidroliza mediante ácido clorhídrico a una temperatura y tiempo de duración de la reacción comprendidos entre 15°C durante 60 horas y 55°C durante 10 horas y se separan, de la solución de hidrólisis los cristales de amida así formados.
25. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la amida se separa de la solución de hidrólisis enfriando ésta a una temperatura inferior o igual a 0°C, añadiendo alcohol, filtrando y secando los cristales obtenidos.
- 30.

322595 - 8 -



3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el alcohol es isopropanol.

5. 4ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado porque se añade una cetona a la solución después de enfriada.

5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la cetona es acetona.

10. 6ª.- "Procedimiento para la preparación de cloruros de d,l-, l- y d-carnitinamida"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 3 FEB. 1966

SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES
PRODUITS CHIMIQUES DU MARLY,

J. GOMEZ ACEBO Y MODES
p. p. ~~Fernández Ruiz~~