

323177

PATENTE DE INVENCION

Your ref: Br.41A

323177



Memoria Descriptiva
sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE
CLORUROS DE d,l-, l- y d-CARNITINA".

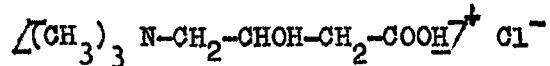
==.==.==.==.==.==.==

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

==.==.==.==.==.==.==

Inventor: Fernand BINON, Herbert ZIEGLER, y Claude MARR.

El presente invento se refiere a un proce-
dimiento nuevo para la preparación de cloruros de
d,l-, l- y d-carnitina correspondientes a la fórmula



5. considerados en sus formas racémica, levógira y dex-



trógira.

Los productos definidos por la fórmula anterior se preparan, según el procedimiento del invento, a partir de cloruros de d,l-, l- y d-carnitinamida.

5. Ya se sabe que el cloruro de d,l-carnitinamida puede obtenerse reaccionando peróxido de hidrógeno en hidróxido de amonio con d,l-carnitina nitrilo.

Los cloruros de d,l-, l- y d-carnitinamida pueden prepararse también sometiendo el cloruro apropiado de carnitina nitrilo a la acción del ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 55°C de acuerdo con la duración de la reacción que puede estar comprendida entre 60 horas al nivel bajo de temperatura y 10 horas al nivel más

15. alto de temperatura, aproximadamente, después de lo cual se separa la amida del medio de la reacción en forma de cristales mediante procedimientos conocidos como son, por ejemplo, enfriando la solución a una temperatura igual o inferior a 0°C, añadiendo un alcohol, como puede ser isopropanol, y filtrando y secando los cristales del cloruro de d,l-, l- o d-carnitinamida que se precipitan.

También es posible obtener cloruros de l- y d-carnitinamida separando el cloruro de d,l-carnitinamida en sus isómeros ópticamente activos por medio de una sal de un ácido ópticamente activo, tal como, por ejemplo, ácido d-canfórico.

Según el nuevo procedimiento reivindicado, los cloruros de d,l-, l- ó d-carnitinamida se transforman en los correspondientes cloruros de carnitina

30.

323177

- 3 -



mediante hidrólisis de las amidas de partida con ácido oxálico acuoso caliente.

- Los cloruros de d,l-carnitina y de l-carnitina preparados según el nuevo procedimiento reivindicado
5. en la presente poseen propiedades terapéuticas útiles porque permiten un empleo mejor por los tejidos de los lípidos en casos de desequilibrio metabólico y, en particular, síndromas de desnutrición de diversos orígenes, síndromas pre- y post-operatorios, post-infecciosos y post-traumáticos, hipotropía, senescencia, convalescencia, caquexia y quemaduras.
- 10.

- La utilidad práctica del cloruro de d-carnitina radica en el hecho de que constituye un producto de partida del que se puede preparar cloruro de d,l-carnitina.
- 15.

- Ya existen varios procedimientos de preparación de los cloruros de d,l-, l- y d-carnitina, pero ninguno de estos procedimientos conocidos presenta las ventajas que ofrece el nuevo procedimiento reivindicado en la presente.
- 20.

- Por ejemplo se puede preparar cloruro de d,l-carnitina por hidrólisis directa del cloruro de d,l-carnitina nitrilo mediante ácido clorhídrico caliente. No obstante, el procedimiento según se reivindica en la presente permite que se obtenga un cloruro de d,l-carnitina con un mayor grado de pureza que el resultante del procedimiento descrito anteriormente. Además, el procedimiento de este invento elimina el peligro de crotonización inherente en el procedimiento basado en la hidrólisis del nitrilo mediante ácido
- 25.
- 30.



clorhídrico caliente.

Con respecto a la l- y d-carnitina de una forma más particular, el nuevo procedimiento de este invento constituye un adelanto apreciable en las esferas química, económica y tecnológica comparado con

5. los procedimientos conocidos hasta ahora.

10. Por ejemplo, el valor del procedimiento de preparación de l- y d-carnitina a partir de ácido l- o d-4-benzoilamino-3-hidroxi-butírico, a escala industrial, disminuye apreciablemente por el número de operaciones necesarias. De una forma similar, la preparación de l- y d-carnitina por separación de d,l-carnitina en sus isómeros ópticamente activos se ha descubierto que presenta una dificultad considerable.
15. Además, en el procedimiento que comprende la preparación de l- y d-carnitina a partir del carnitina nitrilo correspondiente, pasando por un éster, es difícil mantener la configuración óptica de las sustancias implicadas cuando se lleva a cabo hasta su finalización la
20. operación de hidrolizar el éster. De una forma similar, cuando se emplea el procedimiento que implica la hidrólisis de l- o d-carnitina nitrilo mediante ácido clorhídrico caliente, es difícil también evitar la racemización.

25. El nuevo procedimiento según el invento puede describirse en términos generales de la siguiente manera:

30. El cloruro de d,l-, l- o d-carnitinamida se calienta bajo reflujo en una solución acuosa que contiene de 1 a 4 moles de ácido oxálico por mol de amida

323177

- 5 -



- durante un periodo de 1 a 10 horas, aproximadamente, según la concentración del ácido oxálico empleado, cuya concentración puede oscilar de aproximadamente un 70% para un periodo de reacción de aproximadamente
5. 1 hora a alrededor de un 25% para un periodo de reacción de unas 10 horas. Después que se ha enfriado la solución, se eliminan el ácido oxálico y el oxalato de amonio que se forma y se evapora al vacío la solución que contiene el cloruro de d,l-, de l- o de d-
10. carnitina, según el producto de partida empleado. El residuo se recoge en alcohol, preferiblemente isopropanol, y enfriando la solución así obtenida a unos 0°C, los cristales de cloruro de carnitina se precipitan bien en forma racémica u ópticamente activa según sea la naturaleza de la amida de partida. Entonces
- .15. se separan los cristales del medio de la reacción mediante procedimientos conocidos.

- Los ejemplos que se ponen a continuación proporcionan una ilustración, que no supone una limitación del invento del nuevo procedimiento que forma el objeto de este invento.
- 20.

EJEMPLO 1

- Se disolvieron 3,93 gramos de cloruro de d,l-carnitinamida (0,02 mol) en 24 ml de agua en presencia de 8,6 gramos de ácido oxálico cristalizado
25. (0,068 mol). Se calentó la solución en reflujo durante 6 horas. Después de enfriarla a aproximadamente 0°C durante 6 horas, por lo menos, se filtró la mayor parte del ácido oxálico y del oxalato de amonio
30. y se lavó dos veces con 24 ml de agua enfriada con

323177

- 6 -



- hielo. Se mezclaron entre sí el filtrado y el agua empleada para el lavado y se concentraron al vacío hasta la total desecación. Se añadieron 40 ml de isopropanol al residuo oleoso. Después de la cristalización a temperatura ambiente, se mantuvo la mezcla a una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C , aproximadamente, durante 5 horas por lo menos para asegurar la total precipitación. Entonces se filtraron los cristales de cloruro de d,l-carnitina. La temperatura de fusión fué de 196°C .

- Para eliminar cualquier rastro de oxalato de d,l-carnitina que pudiera hallarse presente, se recristalizó el producto obtenido en ácido acético, en una proporción de 1 gramo de cloruro de d,l-carnitina a 1,3 ml de ácido acético, en presencia de una ligera cantidad de gas de ácido clorhídrico.

EJEMPLO 2

- Se disolvieron 11,7 gramos de cloruro de l-carnitinamida (0,0596 mol) en una mezcla de 24 ml de agua y 25,5 de ácido oxálico cristalizado (0,2 mol). Se calentó la solución en reflujo durante seis horas, después de lo cual se enfrió a aproximadamente 0°C durante 6 horas por lo menos. Se filtraron el ácido oxálico y el oxalato de amonio que había cristalizado y se lavaron dos veces con 15 ml de agua enfriada en hielo. Se concentró el filtrado a presión reducida y se disolvió el residuo oleoso en 117 ml de isopropanol. Después de la filtración realizada para quitar cualquier pequeña cantidad de materia insoluble que pudiera haber presente, se puso la solución en el

323177

- 7 -



refrigerador a una temperatura de 0°C aproximadamente.

5. Después de hallarse 5 horas por lo menos en el refrigerador, se filtraron los cristales de cloruro de l-carnitina que se habían formado, se lavaron con éter y se secaron a presión reducida a una temperatura no superior a 50°C. Temperatura de Fusión: 142°C.
 $[\alpha]_D = -23,8^\circ$ (límites de tolerancia: 0,2°)
(Concentración=10%, agua)

10. El cloruro de d-carnitina se obtuvo partiendo del cloruro de d-carnitinamida exactamente por el mismo procedimiento descrito anteriormente. Temperatura de Fusión: 142°C.
 $[\alpha]_D = +23,8^\circ$ (límites de tolerancia: 0,2°)
(Concentración=10%, agua)

15.

N O T A

20. 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 se refiere a una solicitud de patente presentada en Bélgica con fecha 12 de marzo de 1965, nº 661.015, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo
25. lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la preparación de cloruros de d,l-, l- y d-carnitina"; caracterizándose por lo siguiente:
- 30.



1ª.- Procedimiento para la preparación de cloruros de d,l-, l- y d-carnitina correspondientes a la fórmula:



5. considerados en sus formas racémica, levógira y dextrógira, caracterizado porque el cloruro de d,l-, l- o d-carnitinamida se trata calentándolo en reflujo en una solución acuosa de ácido oxálico durante un periodo de una a diez horas, aproximadamente, de acuerdo con la concentración del ácido oxálico empleada, enfriando la solución, separando el ácido oxálico y el oxalato de amonio que se forma, evaporando la solución al vacío, recogiendo el residuo en un alcohol, precipitando los cristales del cloruro de carnitina correspondiente mediante enfriamiento de la solución a una temperatura de 0°C aproximadamente, y separando los cristales así obtenidos de la solución fría.
- 10.
- 15.

20. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el alcohol empleado es isopropanol.

25. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la solución acuosa de ácido oxálico contiene de 1 a 4 moles de ácido oxálico por mol de la amida de partida y el periodo de calentamiento en reflujo varía de aproximadamente una hora para una concentración de aproximadamente el 70% de ácido oxálico a unas diez horas para una concentración de aproximadamente el 25% de ácido oxálico.

30. 4ª.- "Procedimiento para la preparación de

323177



- 9 -

cloruros de d,l-, l- y d-carnitina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

17 FEB. 1966

Madrid,

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

GOMEZ AC DO Y MODET
Firmado: E. Fernández Ruiz