

323178



PATENTE DE INVENCION

Your ref: Br.41B

323178

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-

323178

- 2 -



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 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.

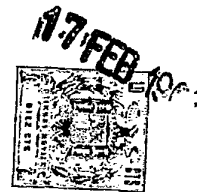
323178

- 3 -



por diazotación de las amidas de partida mediante, por ejemplo, un nitrito alquílico, tal como nitrito n-butílico, en un medio ácido acético glacial y, preferentemente en presencia de ácido clórico gaseoso.

5. Los cloruros de d,l-carnitina y de l-carnitina preparados según el nuevo procedimiento reivindicado 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.
15. 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.
20. 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.
25. 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
- 30.



anteriormente. Además, el procedimiento de este invento elimina el peligro de crotonización inherente en el procedimiento basado en la hidrólisis del nitrilo mediante ácido clorhídrico caliente.

5. 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 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. Además, en el procedimiento que comprende la preparación de l- y d-carnitina a partir del carnitina
15. 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 operación de hidrolizar el éster. De una forma similar, cuando se emplea el procedimiento que
20. 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.

323178

- 5 -



5. Se prepara una mezcla que contiene un cloruro de d,1-,l- o d-carnitinamida, un alquil nitrito, preferiblemente n-butyl nitrito y ácido acético glacial. También se puede añadir gas de ácido clorhídrico a la mezcla así formada. Se calienta la mezcla durante 20 horas aproximadamente, después de lo cual, se enfría la solución resultante que contiene el cloruro apropiado de carnitina a aproximadamente 10°C.

10. Cuando el producto de partida es cloruro de d,1-carnitinamida, se obtiene inmediatamente el cloruro de d,1-carnitina en forma de cristales que se separan del medio de la reacción mediante procedimientos conocidos.

15. Cuando el producto de partida es ópticamente activo, es necesario añadir primero a la solución enfriada un agente apolar de precipitación, tal como un éter dialquil bajo, un éter de petróleo o benceno, al objeto de precipitar el cloruro de l- o d-carnitina. El precipitado así obtenido se halla en forma oleosa y se recoge, después de la decantación de la solución acética sobrenadante, en un alcohol, preferiblemente isopropanol, al objeto de obtener el cloruro necesario de l- o d-carnitina en forma de cristales.

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

EJEMPLO 1.

30. Se calentó una mezcla que comprendía 1,97

323178

- 6 -



- gramos de cloruro de d,l-carnitinamida (0,01 mol), 5,05 gramos de n-butyl nitrito (0,049 mol), 1,65 ml de una solución de gas de ácido clorhídrico en éter (0,01 mol) y 20 ml de ácido acético a 50°C aproximadamente durante un periodo de 22 horas en agitación.
5. Después de enfriarse la solución a unos 10°C, se precipitó el cloruro de d,l-carnitina en forma de cristales que se separaron del medio de la reacción por filtración. Temperatura de Fusión: 196°C.
10. EJEMPLO 2
- Se calentó una mezcla que comprendía 1,97 gramos de cloruro de l-carnitinamida (0,01 mol), 5,05 gramos de n-butyl nitrito (0,049 mol), 1,65 ml de una solución de gas de ácido clorhídrico en éter (0,01 mol) y 20 ml de ácido acético glacial durante 22 horas a 50°C en agitación. Después de enfriarse la solución a aproximadamente 10°C, se precipitó el cloruro de l-carnitina que se había formado añadiendo éter. Se decantó la solución sobrenadante y el cloruro de l-carnitina oleoso se redisolvió en isopropanol. Se filtró la solución y se enfrió a una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C durante varias horas. Se filtró el cloruro de l-carnitina crudo. Temperatura de Fusión: 135/136°C.
20. Después de su recristalización en metanol y acetona el producto fundió a 136/139°C.
25. $[\alpha]_D = -22,0^{\circ}$ (límites de tolerancia: 0,3°)
(Concentración: 10%, agua)
- El cloruro de d-carnitina se obtuvo partiendo del cloruro de d-carnitinamida exactamente
- 30.

323178



- 7 -

por el mismo procedimiento descrito anteriormente.

Temperatura de Fusión: 136/139°C.

$[\alpha]_D^{20} = +22,0^{\circ}$ (límites de tolerancia: 0,3°)

(Concentración: 10%, agua).

5.

N O T A

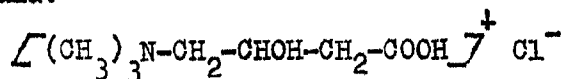
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Bélgica con fecha 12 de marzo de 1965, nº 66L.015, 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: "Procedimiento para la preparación de cloruros de d,l-, l- y d-carnitina"; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15.

20.

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



25.

considerados en sus formas racémica, levógiara y dextrógiara, caracterizado porque el cloruro de d,l-, l- o d-carnitinamida se somete a tratamiento mezclándolo con un alquil nitrito y ácido acético glacial, calentando la mezcla durante 20 horas aproximadamente

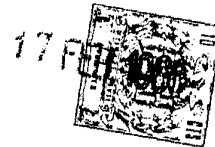
30.

a unos 50°C.



- enfriando la solución resultante a unos 10°C lo cual, cuando la amida de partida es racémica, hace que se precipiten los cristales del cloruro de d,l-carnitina, y, cuando la amida de partida es ópticamente activa,
5. añadiendo a la solución así enfriada un agente apolar de precipitación, cristalizando en un alcohol el precipitado oleoso del cloruro de l-, o d-carnitina que se forma y se separan los cristales así obtenidos de la solución fría.
10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el alcohol empleado es isopropanol.
15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se añade gas de ácido clorhídrico a la mezcla que comprende la amida de partida, el alquil nitrito y el ácido acético.
- 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el alquil nitrito es n-butil nitrito.
20. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente apolar de precipitación es un dialquil éter bajo, un éter de petróleo o benceno.
25. 6ª.- "Procedimiento para la preparación de cloruros de d,l-, l- y d-carnitina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

323178



- 9 -

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

Madrid, 17 FEB. 1966

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

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernandez Ruiz