

323347



PATENTE DE INVENCION

Your ref: Br.40.

323347

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la preparaci3n de d-canforato de l-carnitinamida".

=.=.=.=.=

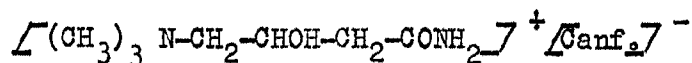
Solicitante SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS CHIMIQUES DU MARLY, entidad belga, residente en: 4, Boulevard Piercot, Liège, Bélgica.

=.=.=.=.=

Inventor: Fernand BINON, Herbert ZIEGLER y Claude MARR.

=.=.=.=.=

El presente invento se refiere al procedimiento de preparaci3n de d-canforato de l-carnitinamida correspondiente a la fórmula:



323347

- 2 -



en la que la fracción positiva representa el catión de la amida bajo su forma levógira y el símbolo  $\overline{\text{Canf}}^-$  representa el anión del ácido d-canfórico.

5. La utilidad del derivado preparado por el procedimiento del invento radica en el hecho de que se puede emplear para la preparación de substancias útiles, como la l-carnitinamida, partiendo de la d,l-carnitinamida, cuyas substancias se ha descubierto que ejercen una acción estimulante sobre la respiración
10. y pueden, además, convertirse fácilmente en l-carnitina.

15. En lo que se refiere al procedimiento objeto del invento, ya se conoce que el haluro de d,l-carnitinamida puede obtenerse reaccionando peróxido de hidrógeno en hidróxido de amonio con un haluro de d,l-carnitina nitrilo.

20. Además, también se puede preparar un haluro de d,l-carnitinamida sometiendo un haluro de d,l-carnitina nitrilo a la acción de un ácido halogenado a una temperatura de aproximadamente 15°C a unos 55°C según la duración de la reacción, que puede oscilar de aproximadamente 60 horas al nivel más bajo de temperatura a unas 10 horas al nivel más alto de temperatura, separándose entonces la amida de la solución de la reacción en forma de cristales por procedimientos bien conocidos como son, por ejemplo, enfriando
25. la solución a una temperatura inferior o igual a 0°C, añadiendo un alcohol a la solución, como isopropanol, y filtrando y desecando los cristales de haluro de d,l-carnitinamida que se precipitan.

30. Entre los haluros de d,l-carnitinamida que

323347



- 3 -

se pueden emplear como productos de partida para la preparación del d-canforato de l-carnitinamida, se ha descubierto que el cloruro es el más apropiado para llevar a cabo el procedimiento del invento.

5. Para obtener el d-canforato de l-carnitinamida, se reacciona ácido d-canfórico con el haluro, preferiblemente el cloruro, de d,l-carnitinamida de modo que el ión halógeno del haluro de d,l-carnitinamida se elimine primero del medio de la reacción.
10. Esta operación se efectúa o bien tratando el haluro de d,l-carnitinamida con hidróxido de plata antes de reaccionar la d,l-carnitinamida con ácido d-canfórico, o tratando el haluro de d,l-carnitinamida con d-canforato de plata, preparándose este reactivo previamente, por procedimientos conocidos, a partir del
15. ácido d-canfórico en forma de una sal de amonio y una sal de plata soluble en agua. Ambos procedimientos descritos para eliminar el ión de halógeno se llevan a cabo o bien en un medio acuoso o en un al-
20. cohólico.
- Quando el d-canforato de d,l-carnitinamida se ha preparado de esta forma en un medio acuoso o alcohólico, se evapora el disolvente y se recoge el residuo en alcohol, preferiblemente isopropanol. En
25. la solución alcohólica así preparada, el compuesto que cristaliza primero es el d-canforato de l-carnitinamida.
- El hecho de que el d-canforato de l-carnitinamida sea el primero en cristalizar es lo que constituye la ventaja del procedimiento del invento. Por el
- 30.

323347

21 FEB 1965



- 4 -

- contrario, el procedimiento ya conocido de preparar un derivado que permita la obtención de l-carnitinamida por hidrólisis de l-carnitina nitrilo exige que el d,l-carnitina nitrilo se separe primero en sus isómeros ópticamente activos. No obstante, cuando se lleva a cabo esta operación de separación, el primer isómero en cristalizar es el derivado dextrógiro. Por consiguiente, se puede asegurar en favor del procedimiento del invento que dicho procedimiento permite que se obtenga l-carnitinamida de una forma directa, en contraposición a las posibilidades que ofrece la técnica anterior al invento.

- La preparación del d-canforato de l-carnitinamida según el procedimiento del invento puede ilustrarse mediante los ejemplos siguientes, que no suponen una limitación del mismo:

EJEMPLO I

- Se preparó primero una solución de d-canforato de amonio reaccionando 18,0 gramos de ácido d-canfórico (0,09 mol) con 8,16 ml de hidróxido de amonio (11 N) en 30 ml de agua. A esta solución se añadieron 15,3 gramos de nitrato de plata disuelto en 50 ml de agua. El d-canforato de plata formado se separó y agitó durante 30 minutos aproximadamente con una solución de 11,8 gramos de cloruro de d,l-carnitinamida (0,06 mol) en 150 ml de agua. Entonces se filtró la solución y se concentró al vacío a una temperatura de 40°C. Se disolvió el residuo en 60 ml de isopropanol caliente y se dejó reposar la solución resultante durante varias horas hasta que se formaron

323347



- 5 -

los cristales del d-canforato de l-carnitinamida, después de lo cual se filtraron, se lavaron con isopropanol, se recrystalizaron en isopropanol y se secaron al vacío a 50°C. Temperatura de fusión: 131/132°C.

5.  $[\alpha]_D^{20} = +7,9^\circ$  (límites de tolerancia: 0,3°)  
(Concentración=19%, agua)

En lugar de llevar a cabo la reacción del d-canforato de plata con el cloruro de d,l-carnitinamida en un medio acuoso, esta reacción puede efectuarse en un alcohol como es el etanol.

10.

#### EJEMPLO 2

Se trataron primeramente 4,2 gramos de cloruro de d,l-carnitinamida (0,025 mol) disuelto en agua o etanol, con 5,8 gramos de hidróxido de plata recién preparado. El cloruro de plata formado se filtró y se trató el filtrado acuoso o alcohólico con 7,5 gramos de ácido d-canfórico (0,0375 mol). Después que se evaporó al vacío el agua o etanol, se disolvió el residuo en isopropanol y se separó en d-canforato de l-carnitinamida según se describe en el Ejemplo 1.

15.

20.

Con el fin de caracterizar el invento, el d-canforato de l-carnitinamida puede convertirse al cloruro o hidróxido de l-carnitinamida, aunque ninguno de estos dos derivados ni el procedimiento de conversión forman parte del invento según se reivindica en la presente memoria.

25.

Por ejemplo, para obtener cloruro de l-carnitinamida partiendo del d-canforato de l-carnitinamida, se disuelven 2,1 gramos de este último compuesto

323347



- 6 -

5. en 21 ml de etanol. Se enfría la solución y se añaden 3,3 ml de éter saturado con gas de ácido clorhídrico, después de lo cual se coloca la solución en el refrigerador durante varias horas hasta que se forman los cristales del cloruro de l-carnitinamida. Entonces se filtran los cristales y se lavan sucesivamente con etanol, acetona y éter, después de lo cual se recristalizan en metanol. Temperatura de fusión: 244°C.

10.  $[\alpha]_D = -17,4^{\circ}$  (límites de tolerancia: 0,3<sup>o</sup>)  
(Concentración= 10%, agua).

Por tratamiento con hidróxido de plata, el cloruro de l-carnitinamida puede convertirse en su hidróxido.

15.  $[\alpha]_D = -21,2^{\circ}$  (límites de tolerancia: 0,2<sup>o</sup>)  
(Concentración= 12%, metanol).

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 22 de febrero de 1965, nº 660.039,
25. acogándose, 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
30. de d-canforato de l-carnitinamida"; caracterizándose

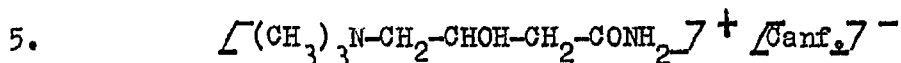
323347

- 7 -



por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de d-canforato de l-carnitinamida correspondiente a la fórmula:



en la que la fracción positiva representa el catión de la amida bajo su forma levógira y el símbolo  $\left[ \text{Canf.} \right]^-$  representa el anión del ácido d-canfórico, que se caracteriza porque el d-canforato de d,l-

10. carnitinamida se forma primeramente reaccionando un haluro de d,l-carnitinamida en un medio acuoso o alcohólico bien con hidróxido de plata y después reaccionando la d,l-carnitinamida con ácido d-canfórico, después de la eliminación del haluro de plata, o
15. bien con d-canforato de plata y después eliminando el haluro de plata y evaporando la solución acuosa o alcohólica del d-canforato de d,l-carnitinamida así obtenido, recogiendo el residuo en alcohol y filtrando los cristales de d-canforato de l-carnitinamida que se precipitan.
- 20.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque el haluro de d,l-carnitinamida usado es el cloruro.

- 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque el alcohol empleado para la preparación del d-canforato de d,l-carnitinamida es etanol.
- 25.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque el residuo que permanece des-

323347



- 8 -

pués de la evaporación de la solución de d-canforato de d,l-carnitinamida se recoge en isopropanol.

5. 5ª.- "Procedimiento para la preparación de d-canforato de l-carnitinamida"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid, 21 FEB. 1965

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

GOMEZ AC BO Y MODEJ  
Firmado: F. Hernández