



Int. Cl.²: C07D/A61K

402009

P - 50.806

PL/EL 1170 PC

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt
(Main), República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA RECUPERACION DE
D-PENICILAMINA" (Clase Internacional C07d)

10 MAY 1972

402609

5 El aminoácido D-penicilamina es conocido como sus
tancia activa de importantes medicamentos para el tratamien
to del mal de Wilson, de la esquizofrenia defectuosa o de
carencia, de la esclerodermia, de la cistinuria y de la he
patitis agresiva crónica, así como para la terapia básica
de la poliartritis crónica primaria. La D-penicilamina en-
cuentra utilización además como antídoto en el caso de in-
toxicaciones con metales pesados.

10 Una utilización terapéutica la puede encontrar so
lamente la D-penicilamina, dado que el isómero L es muchí-
simo más tóxico.

15 Es sabido recuperar D-penicilamina a partir de pe
nicilina siguiendo un costoso proceso de hidrólisis, lo
cual en consideración del material de partida de elevado va
lor explica el alto precio de este aminoácido, que impide
la utilización medicinal amplia de la D-penicilamina espe-
cialmente como agente terapéutico básico para el tratamien
to permanente de la poliartritis crónica primaria. Por es-
ta razón corresponde una importancia especial a una sínte-
sis total de la D-penicilamina.

20 Sin embargo, también es sabido preparar por sín-
tesis D,L-penicilamina y recuperar a partir de ésta la D-
-penicilamina por desdoblamiento de racematos. En calidad
de bases ópticamente activas se utilizan en este caso d-
25 -pseudocfedrina y l-efedrina ("The Chemistry of Penicilli-

402609



ne" (1949), Princeton University Press, patente británica 585.413, patente de los Estados Unidos 2.450.784, patente belga 738.520).

5 Para el desdoblamiento de racematos, la D,L-penicilamina debe ser transformada en derivados apropiados, es decir en la molécula de penicilamina se deben introducir grupos protectores - tal como es usual en el desdoblamiento de racematos de aminoácidos -. En calidad de derivados apropiados para el desdoblamiento de racematos entran en
10 consideración, por ejemplo, los productos de N-acilación de la D,L-penicilamina o de la S-bencil-D,L-penicilamina así como los productos de acilación de los productos de reacción de D,L-penicilamina con compuestos carbonílicos.

15 Sin embargo, estos procedimientos para el desdoblamiento de racematos de la D,L-penicilamina son poco satisfactorios, dado que durante la reacción del derivado de D,L-penicilamina con las bases de desdoblamiento citadas precipita la sal indeseable a base del derivado de L-penicilamina y la base auxiliar ópticamente activa. Sin embargo, es sabido que en principio el antípoda que se separa
20 por cristalización desde la solución de reacción posee el mayor grado de pureza (H. D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminoácidos, péptidos, proteínas", ("Aminosäuren, Peptide, Proteine"), Akademie-Verlag, Berlin 1969; así como L. F. Fieser y M. Fieser, "Lehrbuch der Organischen Chemie", Ver
25



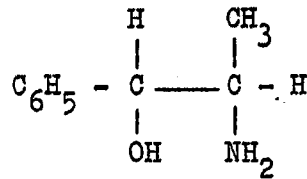
10 MAYO 1972

402609

lag Chemie, Weinheim, 1957).

Se ha encontrado ahora que es especialmente ven-
tajoso utilizar, para la recuperación de D,L-penicilamina
a partir de D,L-penicilamina, l-norefedrina (fenilpropanol
amina)

5



10

El desdoblamiento de racematos de la D,L-penicilamina se
desarrolla con ayuda de esta base ópticamente activa con
elevados rendimientos y la D-penicilamina resulta con ele-
vado grado de pureza, dado que la sal deseada de ácido D y
de base L es más difícilmente soluble y precipita.

15

Igual que en los procedimientos anteriormente co-
nocidos para el desdoblamiento de racematos, también en el
procedimiento de acuerdo con este invento la D,L-penicil-
amina debe ser transformada en primer lugar en un derivado
especialmente apropiado para el desdoblamiento de racema-
tos, antes de que pueda efectuarse la reacción con la l-nor-
efedrina, es decir que uno o ambos átomos de hidrógeno del
grupo amino deben ser protegidos primero. Al mismo tiempo
se puede efectuar también una protección del átomo de hi-
drógeno del grupo mercapto. En este caso se puede hacer uso

20

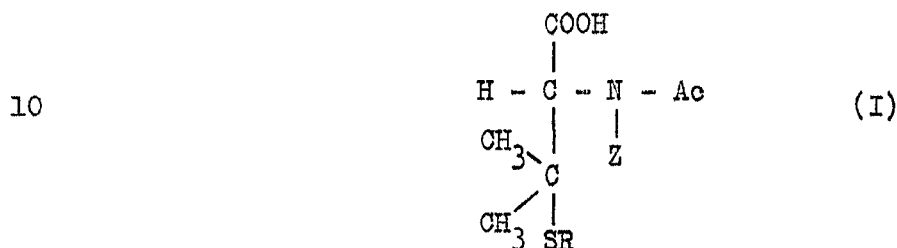
25

402609

10



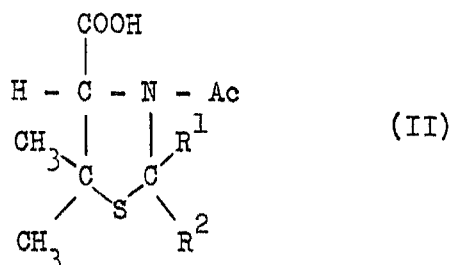
de todos los métodos de por sí conocidos, que están descri-
 tos por ejemplo en "Chemistry of the Amino Acids" J. P.
 Greenstein y M. Winitz; J. Wiley and Sons, Inc., Nueva York,
 1961, así como en Houben Weyl, 1958, volumen 11/2, Georg
 5 Thieme Verlag. Una de tales protecciones se puede lograr
 por ejemplo transformando de manera conocida la D,L-penicil-
 amina en un compuesto de la fórmula general



15 en la que Ac es un grupo acilo, especialmente un grupo ben-
 zoilo, tosilo, nitrofenilsulfenilo, acetilo o preferible-
 mente un grupo formilo, Z representa un átomo de hidrógeno,
 pero también conjuntamente con Ac puede significar un radi-
 cal diacilo, especialmente el radical ftalilo, y R repre-
 20 senta un átomo de hidrógeno o el radical bencilo, y además
 puede tener los mismos significados que Ac.

No obstante, de modo preferible, la protección
 de dichos grupos se realiza transformando de manera conoci-
 da la D,L-penicilamina en un ácido tiazolidin-4-carboxili-
 co de la fórmula general

402609



5

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo o arilo y Ac tiene los significados arriba indicados.

Entre estos compuestos protegidos se prefieren de nuevo los que se han obtenido por transformación de la D,L-penicilamina en un derivado N-acético o preferiblemente N-formílico de un ácido 2,2-dialcohol-5,5-dimetil-
 15 -tiazolidin-4-carboxílico. Entre estos sobresale de nuevo el ácido N-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico (N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina). Estos ácidos tiazolidin-4-carboxílicos pueden ser preparados de manera sencilla a partir de D,L-penicilamina y los correspondientes compuestos carbonílicos (The Chemistry of Penicilline (1949), Princeton University Press). La transformación en los compuestos N-acéticos así como en los compuestos con grupo mercapto protegido está descrita en la misma
 20 cita bibliográfica.

25

En calidad de disolvente se pueden utilizar en el

402609

10



desdoblamiento de racematos, además de agua, sobre todo di
solventes orgánicos, por ejemplo alcoholes, hidrocarburos
alifáticos, hidrocarburos alifáticos halogenados, éteres,
cetonas, ésteres, hidrocarburos aromáticos, etc.; preferi-
5 blemente se emplean benceno, tolueno, isopropanol, dioxano
y ésteres de ácidos carboxílicos inferiores.

En la realización del procedimiento de acuerdo
con el invento se puede proceder convenientemente transfor
mando la D,L-penicilamina de manera de por sí conocida en
10 los derivados apropiados para el desdoblamiento de racema-
tos (D,L-penicilamina protegida) y disolviendo éstos en
agua o preferiblemente en un disolvente o mezcla de disol-
ventes orgánicos y mezclando esta solución, eventualmente
con calentamiento, con l-norefedrina, eventualmente disuel
15 ta en un disolvente orgánico, en donde con frecuencia de
modo inmediato, y en ciertos casos sólo después de largo
reposo, eventualmente a baja temperatura y después de ino-
culación, precipita la sal más difícilmente soluble de de-
rivado de D-penicilamina y l-norefedrina, mientras que la
20 sal diastereoisómera, el antípoda óptico o la mezcla o mez-
clas racémicas de éstos, permanecen en las aguas madres.
La sal más difícilmente soluble puede ser transformada de
manera de por sí conocida, por ejemplo por tratamiento con
ácidos minerales diluidos, en las sales de ácidos minera-
25 les de la D-penicilamina. A partir de las sales de ácidos

402609



minerales se puede poner en libertad la D-penicilamina libre también de manera de por sí conocida, por ejemplo por medio de tratamiento con bases.

5 No obstante, se puede proceder también a la inversa y mezclar la solución de la l-norefedrina con el derivado de la penicilamina racémica, que preferiblemente está disuelta en un disolvente orgánico.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo ventajosamente utilizando 0,1 a 3 moles, preferiblemente 0,5 a 1,1 moles de l-norefedrina, por cada mol de racemato. En todos los márgenes precipita la sal más difícilmente soluble de derivado de D-penicilamina y l-norefedrina. Esta precipitación es casi cuantitativa cuando se mantienen cantidades aproximadamente estequiométricas. En el caso de utilización de menos de 0,5 moles de l-norefedrina quedan en las aguas madres racemato y antípoda óptico; si por cada mol de racemato se utilizan de 0,5 moles hasta menos de 1 mol de base de desdoblamiento, las aguas madres, además del antípoda óptico, contienen también sal diastereoisómera. Si por cada mol de racemato se emplea más de 1 mol de base auxiliar ópticamente activa, las aguas madres, además de sal diastereoisómera contienen también base de desdoblamiento.

25 Las sales de derivado de penicilamina y l-norefedrina, que resultan en la reacción, pueden ser recuperadas

10 MAYO 1972

402609

en forma pura, a causa de las muy favorables relaciones de solubilidad, de manera de por sí conocida, por ejemplo por filtración, concentración por evaporación de las aguas madres y purificación por recristalización.

5 En cualquier caso, durante el desdoblamiento de racematos precipita en primer lugar la sal más difícilmente soluble de derivado de D-penicilamina y l-norefedrina, mientras que el otro diastereoisómero permanece en disolución. Esto resultó enteramente sorprendente, dado que tanto en el caso de la utilización de D-pseudoefedrina como también de l-efedrina es más difícilmente soluble la sal de derivado de L-penicilamina y base de desdoblamiento.

10 El desdoblamiento de la sal más difícilmente soluble se lleva a cabo también de manera de por sí conocida mediante tratamiento con ácidos minerales preferiblemente acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, recuperándose en primer lugar la base de desdoblamiento en forma de la sal de ácido mineral y obteniéndose el derivado de D-penicilamina.

15 El desdoblamiento del derivado de D-penicilamina se efectúa de nuevo, de manera de por sí conocida, por separación de los grupos protectores, por ejemplo por desbenzocilación o por hidrólisis ácida.

20 De manera análoga se puede recuperar L-penicilamina a partir de las aguas madres del desdoblamiento de ra

402609



cematos. Sin embargo, se muestra como especialmente ventajoso racemizar de manera de por sí conocida el derivado de L-penicilamina, eventualmente recuperado por desdoblamiento con ácido mineral de su sal con la base de desdoblamiento ópticamente activa, con lo cual es posible una conducción en circuito cerrado de la L-penicilamina que no puede ser utilizada terapéuticamente.

Ejemplo 1.

En un recipiente de reacción de vidrio de 50 litros, provisto con agitador, refrigerador de reflujo, embudo de goteo, tubo de introducción de gas y válvula de evacuación por el fondo, se disuelven en 20 litros de acetato de etilo, bajo calentamiento a 50°C, 3,26 kg (15 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina, obtenida por reacción de 3 kg (16 moles) de clorhidrato de D,L-penicilamina con 2,8 kg (50 moles) de acetona y subsiguiente formilación con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético con simultánea neutralización con acetato de sodio. A esta solución se añaden bajo agitación y calentamiento adicional, 3,28 kg (1,05 x 15 moles) de l-norefedrina, disueltos en 7 litros de acetato de etilo, pudiéndose observar un aumento de temperatura de alrededor de 5°C. Después de unos pocos minutos precipita el aducto (I) de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina y l-norefedrina. Bajo calentamiento a reflujo se agita posteriormente durante media hora más. Des-



402609

pués del enfriamiento se filtra con succión nítidamente, se lava posteriormente con aproximadamente 3 litros de acetato de etilo y se seca el residuo de filtración bajo presión reducida a aproximadamente 50°C. Se obtienen 2,75 kg = 98% de aducto (I) de p. de f. 200-204°C; $[\alpha]_D^{20} = + 33^\circ$.

A partir de las aguas madres, después de la evaporación hasta sequedad, se obtiene aducto (II) bruto a base de N-formil-isopropiliden-L-penicilamina y l-norefedrina, a partir del cual se puede recuperar el aducto puro de punto de fusión 116°C y $[\alpha]_D^{20} = -74,6^\circ$ por recristalización en isopropanol.

2,75 kg del aducto (I) son mezclados a 25°C, sucesivamente, con 10 litros de agua destilada y 1 litro de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar durante una hora se filtra con succión nítidamente, se lava posteriormente con 2 litros de agua destilada y se seca el residuo a 50°C bajo presión reducida. Se obtienen 1,49 kg = 92% de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina de punto de fusión 183-184°C y $[\alpha]_D^{20} = + 53^\circ$. A partir de las aguas madres, después de la evaporación hasta sequedad y de la recristalización en isopropanol, resultan 1,19 kg de l-norefedrina. HCl de punto de fusión 172-174°C.

1,49 kg de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina son añadidos a 9,0 litros de ácido clorhídrico al 15%, que son calentados a 70°C. Separando por destilación la acetona

402609



que se libera, se calienta durante 2 horas más a la misma temperatura. Después de la evaporación hasta sequedad en un evaporador rotatorio de 50 litros se obtienen 1,08 kg de D-penicilamina. HCl bruta.

5 1,08 kg de D-penicilamina. HCl son disueltos en 8,7 litros de alcohol al 96% y son mezclados con 0,59 kg (5,82 moles) de trietilamina, precipitando la D-penicilamina libre. Después de filtrar con succión, lavar ulteriormente con alcohol al 96% y secar bajo presión reducida a 50°C
10 se obtienen 0,78 kg de D-penicilamina de punto de fusión 212-214°C y $[\alpha]_D^{20} = -62,8^\circ$.

El tratamiento del aducto (II) bruto se efectúa de manera análoga al tratamiento del aducto (I). Se obtienen 1,3 kg de N-formil-isopropiliden-L-penicilamina de punto de fusión 182-184°C y $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$.
15

1,3 kg de N-formil-isopropiliden-L-penicilamina son disueltos en 4,5 litros de tolueno y son mezclados con 30 ml de anhídrido de ácido acético. Esta mezcla es calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente se separa por cristalización
20 N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina pura. Se obtienen 1,25 kg de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina de punto de fusión 140-142°C y $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$.

Ejemplo 2.

25 En un matraz de varias bocas de 1 litro, provis-

402609



to con agitador, embudo de goteo, tubo de introducción de gas y refrigerador de reflujo se disuelven a 50°C, bajo ca
lentamiento, 43,5 g (0,2 moles) de N-formil-isopropiliden-
-D,L-penicilamina en 300 ml de acetato de etilo. A esta so
5 lución se añaden en porciones, en el espacio de 5 minutos,
16,7 g (0,11 moles) de l-norefedrina y se calienta durante
30 minutos más bajo reflujo. Después del enfriamiento a la
temperatura ambiente se filtra con succión nítidamente, se
lava posteriormente con 150 ml de acetato de etilo y se se
10 ca bajo presión reducida a 50°C. Se obtienen 33,9 g = 92%
de aducto I de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina-l-
-norefedrina de punto de fusión 202-204°C y $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$.
El desdoblamiento del aducto se efectúa tal como se descri
be en el Ejemplo 1. Se obtienen 10 g de D-penicilamina de
15 punto de fusión 212-214°C y $[\alpha]_D^{20} = -62,7^\circ$.

Ejemplo 3.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 2,
pero se utiliza alcohol isopropílico en calidad de disol-
vente. Se obtienen 33,1 g (90%) del aducto, a partir del
20 cual se obtienen, por desdoblamiento, 9,7 g de D-penicilami
na de punto de fusión 211-213°C y $[\alpha]_D^{20} = -62,7^\circ$.

Ejemplo 4.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 2,
pero se utiliza tolueno en calidad de disolvente. Se obtie
25 nen 32 g (87%) del aducto I de punto de fusión 201-202°C y,

402609



$$[\alpha]_D^{20} = -31,8^{\circ}.$$

Ejemplo 5.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 1, pero se parte de 21,8 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina y 15,1 g (0,1 moles) de l-norefedrina y se utiliza acetona en calidad de disolvente. Se obtienen 28,5 g = 78% del aducto I de punto de fusión 200-204°C y $[\alpha]_D^{20} = +31^{\circ}$.

Ejemplo 6.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 5, pero se utiliza dioxano en calidad de disolvente. Se obtienen 28 g = 75% de aducto I de punto de fusión 195-196°C y $[\alpha]_D^{20} = +30,7^{\circ}$.

Ejemplo 7.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 5, pero se utiliza benceno en calidad de disolvente. Se obtienen 33 g = 90% del aducto I de punto de fusión 197-201°C y $[\alpha]_D^{20} = 31^{\circ}$.

Ejemplo 8.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 5, pero se utiliza tetracloruro de carbono en calidad de disolvente. Se obtienen 34 g = 93% del aducto I de punto de fusión 200-201°C y $[\alpha]_D^{20} = +35^{\circ}$.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 30 de Julio de 1.971, bajo

402609

10 MAY 1972



el Nº P 21 38 122.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1.- Procedimiento para la recuperación de D-penicilamina a partir de D,L-penicilamina con utilización de una base auxiliar ópticamente activa, caracterizado porque de manera conocida se protegen los átomos de hidrógeno del grupo mercapto y/o el grupo amino de la D,L-penicilamina, y en calidad de base ópticamente activa se utiliza 1-norefedrina.

20

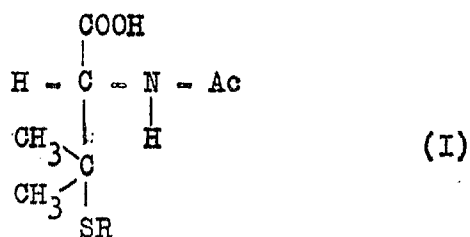
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque de manera conocida se transforma la D,L-penicilamina de un compuesto de la fórmula general

8.5.72

MGE

402609

10 MAYO 1972



5

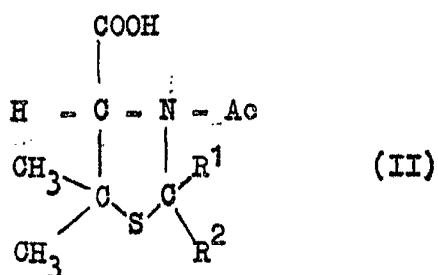
en la que Ac es un acilo, especialmente un grupo benzoilo, tosilo, nitrofenilsulfenilo, acetilo o preferiblemente un grupo formilo, Z representa un átomo de hidrógeno, pero también juntamente con Ac puede significar un radical diacilo, especialmente el radical ftalilo, y R representa un átomo de hidrógeno o el radical bencilo, y además puede tener los mismos significados que Ac y en calidad de base ópticamente activa se utiliza 1-norefedrina.

10

15

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque de manera de por sí conocida se transforma la D,L-penicilamina en un ácido tiazolidin-4-carboxílico de la fórmula general

20



25

8.5.72

MGE

402609

10 MAY 1962



5 en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo o ari-
lo y Ac tiene los significados indicados en la reivin-
dicación 2, y en calidad de base ópticamente activa se
utiliza 1-norefedrina.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la D,L-penicilamina se transforma en un derivado N-acético o preferiblemente N-formí-
lico de un ácido 2,2-dialcohol-5,5-dimetil-tiazolidin-
-4-carboxílico, y en calidad de base ópticamente activa
se utiliza 1-norefedrina.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque la D,L-penicilamina se
transforma en el ácido N-formil-2,2,5,5-tetrametiltiazol-
idín-4-carboxílico y en calidad de base ópticamente
activa se utiliza 1-norefedrina.

20 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la D,L-penicilamina prote-
gida se disuelve en agua o preferiblemente en un disol-
vente orgánico, y se mezcla la solución, eventualmente
bajo calentamiento, con 1-norefedrina, preferiblemente
disuelta en un disolvente orgánico.

25 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se mezcla la 1-norefedrina,

8.5.72

- 17 -

MCE



10 MAYO 1972

402609

preferiblemente disuelta en un disolvente orgánico, con una solución de la D,L-penicilamina protegida en agua o preferiblemente en un disolvente orgánico.

5 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque por cada mol de racemato se utilizan 0,1 a 3 moles, preferiblemente 0,5 a 1,1 moles, de 1-norefedrina.

9.- Procedimiento para la recuperación de D-penicilamina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 MAYO 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

cmle

8.5.72
MCM