

25 0



407956

P.- 52.301

PL/El 1221 PG

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

C.07D

para solicitar ler. CERTIFICADO DE ADICION

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

entidad alemana

establecida en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin
cipal N° 391.971, solicitada el 5 de Junio de 1971,
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILA
MINA Y SUS HOMOLOGOS" (Clase Internacional C07d)

17.10.72

407956

25



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de penicilamina o sus homólogos a partir de aldehidos alifáticos ramificados en el átomo de carbono en posición α , azufre, amoniaco y cianuro de hidrógeno de acuerdo con la solicitud española N° 391.971.

Se ha encontrado ahora que la preparación de penicilamina y sus homólogos, que de acuerdo con el procedimiento según la solicitud española N° 391.971 se efectúa por reacción de aldehidos alifáticos ramificados en el átomo de carbono en posición α con azufre y amoniaco para formar tiazolinas- Δ^3 , transformación de las tiazolinas- Δ^3 mediante cianuro de hidrógeno anhidro en tiazolidin-4-carbonitrilos, hidrólisis de los nitrilos bajo la acción de ácidos minerales, siendo transformados los nitrilos primero a temperatura reducida en las sales de las tiazolidin-4-carboxamidas y ulteriormente a temperatura elevada en las sales de los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos y en sales amónicas, tratamiento de la mezcla y separación de las sales amónicas y desdoblamiento por hidrólisis de los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos, puede realizarse de manera especialmente ventajosa cuando los tiazolidin-4-carbonitrilos, para la transformación en las sales de las tiazolidin-4-carboxamidas, se emplean en ácido clorhídrico acuoso con al menos aproximadamente 30% en peso de contenido de cloruro de hidrógeno, y se

17.10.72

407956

25



utilizan temperaturas de aproximadamente 40 a 70°C. En estas condiciones la hidrólisis transcurre en un tiempo relativamente corto y con muy buenos rendimientos.

5 La preparación de las tiazolinas- Δ^3 por reacción de aldehidos alifáticos ramificados en el átomo de carbono en posición α con azufre y amoníaco se efectúa de manera conocida.

10 Para la formación de los tiazolidin-4-carbonitrilos a partir de las tiazolinas, el cianuro de hidrógeno necesario es empleado en forma gaseosa o líquida o es producido directamente en la mezcla de reacción por acción de ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico concentrado, sobre cianuros. Las sustancias pueden ser mezcladas entre sí sin utilización de disolventes o en presencia
15 de disolventes orgánicos, especialmente de alcoholes, tales como metanol, éteres, tales como dietiléter, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como bencina ligera, o hidrocarburos halogenados, tales como tetracloro metano.

20 Los nitrilos que se forman manteniendo las condiciones usuales son separados de la mezcla de reacción y luego son sometidos a hidrólisis. No obstante, se puede también conducir directamente la mezcla de reacción a la hidrólisis. Este modo de procedimiento es especialmen
25 te apropiado cuando la formación de los nitrilos se ha

407956



efectuado en ausencia de disolventes orgánicos.

5 La hidrólisis de los tiazolidin-4-carbonitri-
los puede realizarse en medio acuoso, es decir en ausen-
cia de disolventes orgánicos, tal como en el modo de pro-
cedimiento según la solicitud española Nº 391.971 a la
temperatura ambiente empleando alrededor de 200 ml, pre-
feriblemente alrededor de 400 hasta 1000 ml, de ácido
clorhídrico acuoso concentrado por cada mol de nitrilo.

10 No obstante, para la hidrólisis de los nitri-
los en medio acuoso se utilizan ventajosamente temperatu-
ras entre aproximadamente 40 y 70°C, preferiblemente en-
tre 50 y 60°C. Es conveniente mezclar el ácido con el ni-
trilo a aproximadamente 20 hasta 30°C y luego aumentar
la temperatura lentamente a 40 hasta 70°C.

15 Los nitrilos o las mezclas de reacción que re-
sultan en la preparación de los nitrilos se emplean para
la hidrólisis en ácido clorhídrico acuoso, que contiene
35 a 38% en peso, pero al menos aproximadamente 30% en
peso, de cloruro de hidrógeno. Convenientemente, por ca-
da mol de nitrilo se emplean al menos alrededor de 1000
20 ml, especialmente aproximadamente 1.500 a 3.000 ml, del
ácido clorhídrico.

25 Para la hidrólisis, los nitrilos son manteni-
dos en el ácido clorhídrico, preferiblemente con exclu-
sión del aire, en general durante aproximadamente 6 a

407956



15 horas a las temperaturas entre aproximadamente 40 y 70°C; en general, en la parte inferior de este margen de temperaturas son necesarias aproximadamente 10 a 15 horas y en la parte superior de este margen de temperaturas sólo son necesarias aproximadamente 6 a 8 horas. Por utilización de presión elevada se pueden acortar algo los tiempos.

A partir de la mezcla de reacción se pueden separar de manera usual los clorhidratos de tiazolidin-4-carboxamida. Luego, éstos son recogidos en un ácido mineral acuoso y son calentados en éste, para la transformación en los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos, adicionalmente a temperaturas de aproximadamente 80 hasta 150°C de acuerdo con uno de los modos de procedimiento según la solicitud española Nº 391.971, utilizándose preferiblemente un ácido clorhídrico acuoso con un contenido de cloruro de hidrógeno de aproximadamente 10 a 15% en peso, y siendo empleado éste con ventaja en cantidades de aproximadamente 300 ml por cada mol de carboxamida. En el caso presente, de la utilización de un ácido clorhídrico acuoso en la transformación de los nitrilos en las carboxamidas, es conveniente calentar adicionalmente de modo inmediato la mezcla de reacción que contiene las carboxamidas. En este caso no es necesario que los nitrilos sean convertidos totalmente en las carboxamidas. Para la hi-

407956

25



drólisis para formar los ácidos carboxílicos, la mezcla es calentada convenientemente a ebullición, eventualmente bajo presión algo elevada por ejemplo de 3 a 6 atmósferas.

5 Las mezclas de reacción que resultan finalmente de la hidrólisis contienen los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos, combinados en forma de sales de ácidos minerales, y sales amónicas. Para el tratamiento de estas mezclas y para la transformación de las sales de los áci
10 dos tiazolidin-4-carboxílicos en la penicilamina o en sus homólogos, así como para la separación de las sales amónicas, se procede de modo usual.

Ejemplo 1.

15 Una mezcla de 1.442 g (20 moles) de isobutiraldehído recientemente destilado, que estaba libre de isobutiraldehído trímero, 101 g (1 mol) de trietilamina y 320 g (10 moles) de azufre fue tratada con amoníaco gaseoso. La mezcla fue mantenida en este caso a la temperatura de ebullición y fue deshidratada azeotrópicamente.
20 La reacción necesitó 7 horas para desarrollarse. Durante este tiempo se eliminaron 400 ml de agua. Mediante una destilación a presión reducida de 20 Torr se recuperaron de la mezcla 1247 g de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolina- Δ^3 , correspondientes a un rendimiento de 79%.

25 157 g (1 mol) de la 2-isopropil-5,5-dimetil-

17.10.72

407956

25



5 tiazolina Δ^3 se mezclaron con agitación, gota a gota, con 45 ml (1,2 moles) de cianuro de hidrógeno. La temperatura fue mantenida en este caso en 5 a 10°C. A continuación la mezcla fue agitada durante una hora a 5 hasta 10°C y durante 3 horas a 20 hasta 25°C.

La mezcla de reacción tratada de este modo, que contenía el 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carbonitrilo formado, fue incorporada en 1.500 ml de ácido clorhídrico concentrado, que tenía una temperatura de 20°C.

10 Esta mezcla fue mantenida luego durante 15 horas bajo agitación a 40 hasta 45°C. En una muestra se comprobó un rendimiento, referido a 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolina- Δ^3 empleada, de 76% de clorhidrato de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxamida, que tenía un punto de descomposición de 240 a 242°C.

15 La mezcla de reacción fue calentada de modo inmediato adicionalmente a la temperatura de ebullición, fue mantenida durante 8 horas a esta temperatura bajo reflujo y luego fue concentrada hasta sequedad por evaporación a presión reducida. A partir del residuo, que consistía en clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y cloruro de amonio, se extrajo el clorhidrato de ácido carboxílico con metanol. El metanol fue evaporado; el residuo fue lavado con acetona. Se recuperaron 209,5 g de clorhidrato de ácido 2-isopropil-

407956 25



5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 87,5%, referido a la 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolina- Δ^3 empleada. La sustancia, tal como se comprobó mediante cromatografía en capa delgada, era homogénea. Tenía un punto de descomposición de 210 a 212°C.

Ejemplo 2.

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero la mezcla de reacción, que contenía el 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carbonitrilo, en la mezcla con 1500 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado, fue mantenida durante 6 horas, con agitación, a 65 hasta 70°C. Se recuperaron 187 g de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 78,2%, referido a la 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolina- Δ^3 empleada. La sustancia tenía el mismo grado de pureza que la obtenida según el Ejemplo 1.

Ejemplo 3.

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero la mezcla de reacción, que contenía el 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carbonitrilo, fue incorporada en 3000 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Esta mezcla fue mantenida, bajo agitación, durante 15 horas a 40 hasta 45°C, y luego fue concentrada hasta sequedad por evapo

407956

25



5 ración bajo presión reducida. El residuo fue lavado con acetona. Se recuperaron 210 g de clorhidrato de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxamida, correspondientes a un rendimiento de 87,8%, referido a la 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolina- Δ^3 empleada. El clorhidrato de carboxamida contenía pequeñas cantidades de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico. Tenía un punto de descomposición de 238 a 240°C. Para la transformación ulterior en el clorhidrato de ácido carboxílico, la sustancia fue disuelta en una mezcla de 100 ml de agua con 300 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado, y esta solución fue mantenida durante 8 horas a reflujo a la temperatura de ebullición. El rendimiento de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico era de 99%, referido al clorhidrato de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxamida empleado.

10

15

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 15 de Noviembre de 1971, bajo el Nº P 21 56 601.8, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.


407956



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de la presente solicitud
de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

10 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la
patente principal Nº 391.971, solicitada el 5 de Junio
de 1971, por: "Procedimiento para la preparación de peni-
cilamina y sus homólogos", por reacción de aldehidos ali-
fáticos ramificados en el átomo de carbono en posición α
con azufre y amoníaco para formar tiazolinas- Δ^3 , trans-
15 formación de las tiazolinas- Δ^3 mediante cianuro de hi-
drógeno anhidro en tiazolidin-4-carbonitrilos, hidróli-
sis de los nitrilos bajo la acción de ácidos minerales,
siendo transformados los nitrilos primero a temperatura
reducida en las sales de las tiazolidin-4-carboxamidas
y ulteriormente a temperatura elevada en las sales de
20 los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos y en sales amóni-
cas, tratamiento de la mezcla y separación de las sales
amónicas, y desdoblamiento por hidrólisis de los ácidos
tiazolidin-4-carboxílicos, caracterizadas porque los tia-
zolidin-4-carbonitrilos, para la transformación en las sa-
25 les de las tiazolidin-4-carboxamidas, son utilizados en


17.10.72

407956



ácido clorhídrico acuoso con al menos aproximadamente 30% en peso de contenido de cloruro de hidrógeno, y se utilizan temperaturas de aproximadamente 40 a 70°C.

5 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque los tiazolidin-4-carbonitrilos, para la transformación en las sales de los clorhidratos de tiazolidin-4-carboxamida, son empleados, por cada mol de nitrilo, en al menos aproximadamente 1000 ml, especialmente aproximadamente 1500 a 3000 ml, de ácido clorhídrico.

10 3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 391.971, solicitada el 5 de Junio de 1971, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILAMINA Y SUS HOMOLOGOS".

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

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

25 OCT. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburo
For Power