

(microfilm) 2

408 183 3

408 183



P. 52.405.-
PL/EL 1236 PC

Int. Cl.²: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

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

entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA PENICIL-
AMINA O DE SUS HOMOLOGOS" (Clase Internacional
C07d)

408 183



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de penicilamina o sus homólogos a partir de 5,5-dialcohol-tiazolidin-4-carbonitrilos dos veces sustituidos en posición 2.

5 Es sabido que la penicilamina puede ser producida a partir de 2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carbonitrilo, transformando este nitrilo bien sea directamente bien sea pasando por la etapa intermedia de la carboxamida, en un éster de ácido tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico, haciendo reaccionar este éster con ácido
10 clorhídrico para formar el clorhidrato de penicilamina y neutralizando con un álcali el clorhidrato de penicilamina. (Jahrbuch 1967 des Landesamtes für Forschung Nordrhein Westfalen, 11 a 35). Este procedimiento es
15 costoso, dado que deben producirse los ésteres de ácido carboxílico como producto intermedio, y además de ello sólo proporciona pequeños rendimiento. No se ha logrado la transformación directa del tetrametil-tiazolidin-4-carbonitrilo en las sales de la penicilamina.

20 Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de la penicilamina o de sus homólogos a partir de 5,5-dialcohol-tiazolidin-4-carbonitrilos dos veces sustituidos en posición 2 con utilización de ácidos minerales el cual procedimiento está caracterizado
25 porque los ácidos minerales son utilizados primero en

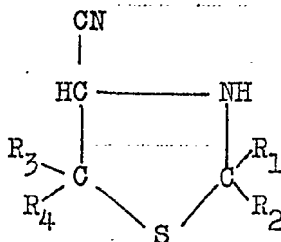
408 183



NOV. 1972

alta concentración a baja temperatura y luego en baja concentración a alta temperatura. Sorprendentemente, mediante este procedimiento se puede pasar directamente de los nitrilos a las sales de la penicilamina o a compuestos homólogos y lograr en tal caso elevados rendimientos.

Como sustancias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento sirven 5,5-dialcohol-tiazolidin-4-carbonitrilos dos veces sustituidos en posición 2 de la fórmula general



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son iguales o diferentes, R_1 y R_2 significan radicales alcoholo, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente están cerrados para formar un anillo, radicales alqueno, preferiblemente con 2 a 4 átomos de carbono, y radicales alcohilarilo, preferiblemente con 1 a 2 átomos de carbono en el grupo alcoholo, y R_3 y R_4 significan radicales alcoholo, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente están cerrados para formar un anillo.

El procedimiento es utilizado especialmente para la preparación de la penicilamina, el ácido 2-amino-3

24.10.72

408 183 -2



5 mercapto-isovalérico. Como sustancias de partida para ello son especialmente apropiados el 2,2-dimetil-, el 2,2-dietil- y el 2,2-metil-etil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carbonitrilo. La penicilamina sirve como aditivo para piensos, por ejemplo para pollitos y cochinillos, y como medicamentos, por ejemplo para el tratamiento de la enfermedad de Wilson o de la cistinuria.

10 Los 5,5-dialcohol-tiazolidin-4-carbonitrilos dos veces sustituidos en posición 2 previstos como sustancias de partida pueden obtenerse de manera conocida pasando por las correspondientes tiazolinas-(3). Las tiazolinas, para la formación de los nitrilos, son tratadas con cianuro de hidrógeno a bajas temperaturas, preferiblemente
15 en disolventes orgánicos, especialmente en alcoholes, tales como metanol, en éteres, tales como dietiléter, o en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, eventualmente sustituidos por halógeno. Los nitrilos brutos, que son separados desde la mezcla de reacción mediante evaporación del disolvente, mediante enfriamiento o mediante precipitación de las sales con ácidos, puede ser sometidos sin más
20 tratamiento a la reacción de acuerdo con el procedimiento del invento.

25 Según el invento, los nitrilos son transformados directamente en la penicilamina o en los correspondientes compuestos homólogos. La reacción se efectúa en presen-

24.10.72

408 183



5 cia de cantidades de agua como mínimo estequiométricas, referidas a los nitrilos, bajo la acción de ácidos minerales fuertes. Ácidos minerales apropiados son, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácidos halohídricos y sus mezclas, especialmente ácido clorhídrico. De modo ventajoso se trabaja con exclusión de oxígeno.

10 Las concentraciones de ácidos o cantidades de ácidos y temperaturas que se han de utilizar para la reacción, y el tiempo necesario para dicha reacción, son dependientes en cierto grado entre sí y de la clase del ácido. En general son convenientes primero temperaturas de aproximadamente 20 a 80°C y concentraciones de ácido de aproximadamente 30 a 80% en peso y luego temperaturas de aproximadamente 80 a 120°C y concentraciones de ácido de por ejemplo 10 a 30% en peso.

15 Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en ácido clorhídrico. Para ello los nitrilos son tratados ventajosamente en primer lugar en ácido clorhídrico con una concentración de al menos 30% en peso, especialmente en ácido clorhídrico concentrado, durante aproximadamente
20 2 a 8 horas, especialmente 2 a 4 horas, a temperaturas de aproximadamente 20 a 80°C, especialmente de 45 a 55°C, y luego en ácido clorhídrico de aproximadamente 10 a 30% en peso, especialmente en la mezcla azeótropa del ácido clorhídrico con agua, durante aproximadamente 2 a 8 horas,
25 especialmente durante 2 a 4 horas, a temperaturas de apro-

408183

20



ximadamente 80 a 110°C, especialmente de 100 a 110°C. En general es favorable comenzar la reacción a aproximadamente 20°C y llevar a cabo lentamente elevaciones de la temperatura. Por cada mol de nitrilo se emplean convenientemente primero al menos 200 ml, preferiblemente
5 alrededor de 500 a 1000 ml, del ácido clorhídrico. Para la transición de la concentración de ácido más elevada a la concentración de ácido más reducida se diluye con la cantidad correspondiente de agua, eventualmente en
10 varias porciones, o se elimina la cantidad correspondiente de cloruro de hidrógeno.

La recuperación de la penicilamina o de su homólogo a partir de la mezcla de reacción se efectúa de manera usual. Por ejemplo, la mezcla que contiene el
15 correspondiente compuesto combinado en forma de sal con un ácido mineral, es concentrado por evaporación hasta sequedad y el residuo es extraído con un alcohol, preferiblemente con metanol o etanol anhidro. A partir de este extracto se precipita la penicilamina libre o su
20 homólogo por neutralización con álcali, preferiblemente con bases orgánicas, tales como trietilamina.

Ejemplo 1

145 g (1 mol) de 2,2,5,5-tetrametil-tiazolina-
(3) fueron disueltos en 300 ml de etanol. La solución
25 fué mezclada a 5 hasta 10°C con 30 g (1,1 moles)

408183

20 ENE 1975



de cianuro de hidrógeno líquido y luego fue mantenida durante 60 minutos entre 10 y 30°C. Finalmente se separó por destilación el metanol.

El nitrilo bruto fue mezclado bajo enfriamiento con
5 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue mantenida durante 4 horas a 50°C y después de añadirse 1000 ml de agua fue mantenida durante 4 horas bajo reflujo a la temperatura de ebullición. La reacción se llevó a cabo bajo nitrógeno. Finalmente se concentró por evaporación hasta sequedad y el residuo se extrajo con etanol anhidro. De la solución alcohólica quedó después de evaporar el alcohol, clorhidrato de penicilamina, que tenía un punto de fusión de 144 a 145°C. El rendimiento fue de 149 g, correspondiente a 80%, referido a la tiazolina empleada.
15

El clorhidrato de penicilamina fue disuelto en 500 ml de etanol al 96%. Por medio de adición de una solución de trietilamina en etanol se ajustó un valor de pH de alrededor de 6,5. Después de corto tiempo se separó
20 la penicilamina. Esta tenía un punto de fusión de 204 a 205°C. El rendimiento fue de 105 g, correspondientes a 72%, referido a la tiazolina empleada.

Ejemplo 2

25 Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se uti

408183



lizaron 170 g (1 mol) de 2,2-dietil-5,5-dimetil-tiazolina-(3). El nitrilo bruto fue mezclado con 1.000 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue mantenida bajo nitrógeno durante 5 horas a 50°C. Después de esto, elevando la temperatura, se eliminó cloruro de hidrógeno hasta que el ácido alcanzó la composición de la mezcla azeótropa. Luego se mantuvo la temperatura de ebullición a reflujo durante 4 horas. Posteriormente se procedió igual que en el Ejemplo 1. El rendimiento de penicilamina era de 100 g, correspondientes a 68%, referido a la tiazolina empleada. La penicilamina tenía un punto de fusión de 205 a 206°C.

Ejemplo 3.

Se procedió igual que en el Ejemplo 2, pero se emplearon 157 g (1 mol) de 2-metil-2-etil-5,5-dimetil-tiazolina-(3). El rendimiento de penicilamina fue de 110 g, correspondientes a 75%, referido a la tiazolina empleada. La penicilamina tenía un punto de fusión de 204 a 205°C.

Ejemplo 4

183 g (1 mol) de 2,2-dimetil-5,5-pentameten-tiazolina-(3) fueron disueltos en 300 ml de metanol. La solución fue mezclada a 5 hasta 10°C con 30 g (1,1 moles) de cianuro de hidrógeno líquido. La mezcla fue mantenida durante 60 minutos a 10 hasta 30°C y luego fue tratada con cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro. Resultaron 210 g, correspon-

408183 -2 NOV 1972



dientes a un rendimiento de 85%, de clorhidrato de tiazolidin-4-carbonitrilo.

5 El clorhidrato de tiazolidin-4-carbonitrilo obtenido fue mantenido primeramente en 1000 ml de ácido clorhídrico concentrado bajo nitrógeno durante 8 horas a 45 hasta 50°C y luego, tras haber diluido la mezcla con 1000 ml de agua, durante 8 horas a la temperatura de ebullición. La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada y llevada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue sometido a extracción con metanol; 10 el extracto fue concentrado por evaporación. Se obtuvieron 160 g de clorhidrato de ácido 2-amino-3-mercapto-3,3-pentametenpropiónico, correspondientes a un rendimiento de 71%, referido a la tiazolina empleada. El punto de fusión de la sustancia era de 218°C.

15 El clorhidrato de ácido 2-amino-3-mercapto-3,3-pentametenpropiónico obtenido fue disuelto en 600 ml de metanol al 98% y fue ajustado con una solución de tiretilamina en metanol al 98% a un valor de pH entre 5 y 6. En este caso se separó el ácido 2-amino-3-mercapto-3,3-pentametilén-propiónico libre. Este tenía un punto de fusión de 210 a 212°C. 20 El rendimiento era de 140 g, correspondientes a 62%, referido a la tiazolina empleada.

Ejemplo 5.

25 Se procedió igual que en el Ejemplo 4, pero se emplea-

408 183 -2



ron 211 g (1 mol) de 2,2-dietyl-5,5-pentametylen-tiazolina
-(3). El clorhidrato de tiazolidin-4-carbonitrilo obtenido
fue mantenido en 1000 ml de ácido clorhídrico concentrado
durante 8 horas a 45 hasta 50°C. Después de esto se elimi-
5 nó cloruro de hidrógeno, con elevación de la temperatura,
hasta tanto que el ácido alcanzó la composición de la mez-
cla azeótropa. Luego se mantuvo la temperatura de ebulli-
ción a reflujo a lo largo de 8 horas. Posteriormente se pro-
cedió igual que en el Ejemplo 4. El rendimiento de ácido
10 2-amino-3-mercapto-3,3-pentametylen-propiónico fue de 145 g,
correspondientes a 64% de rendimiento referido a la tiazol-
lina empleada. La sustancia tenía un punto de fusión de 210
a 211°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la
15 República Federal Alemana el 22 de Diciembre de 1971, bajo
el Núm. P 21 63 810.8, se acoge a los beneficios del artí-
culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

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

24.10.72

- 10 -

408 183 -2



13

5 1º.- Procedimiento para la preparación de la penicilamina o de sus homólogos a partir de 5,5-dialcohol-tiazolidin-4-carbonitrilos dos veces sustituidos en posición 2 con utilización de ácidos minerales, caracterizado porque los ácidos minerales son empleados en primer lugar en alta concentración a baja temperatura y luego en baja concentración a alta temperatura.

10 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque primero se utiliza a 20 hasta 80°C ácido clorhídrico con una concentración de al menos 30% en peso, y luego a 80 hasta 110°C se emplea ácido clorhídrico con una concentración de 10 a 30% en peso.

15 3º.- Procedimiento para la preparación de la penicilamina o de sus homólogos.

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.

Madrid,

-2 NOV. 1972

P.A.

Alberto de Llanuro
Por Poder

pe

24.10.72-AVS.