

418003

27 311 07

Int. Cl.:	C07C

P.- 55.408

PL/EL 2128 PC

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1er. CERTIFICADO DE ADICION

en España

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  
principal nº 402.609, solicitada el 10 de Mayo de  
1.972, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA RECUPERACION DE  
D-PENICILAMINA"

(Clase Internacional C07d)

El invento concierne a la utilización de l-norefedrina para la recuperación de D-penicilamina a partir de D,L-penicilamina de acuerdo con la patente principal nº 402.609.

5 Se ha encontrado ahora que es especialmente ventajoso, en el caso de la utilización de l-norefedrina para la recuperación de D-penicilamina a partir de D,L-penicilamina según la patente nº 402.609, emplear la l-norefedrina en forma de sal.

10 La l-norefedrina, en su preparación, resulta en general en forma de sales. Por emplearse estas sales directamente en el caso de la utilización de la l-norefedrina para la recuperación de la D-penicilamina, se ahorra la operación de producción de la base libre de la norefedrina.

15

En calidad de sales de la l-norefedrina entran en consideración predominantemente sales con ácidos orgánicos, especialmente con ácidos sulfónicos y en particular con ácidos carboxílicos. Los ácidos sulfónicos consisten, por ejemplo, en ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metansulfónico, ácido metantrisulfónico y ácido propan-2-sulfónico, o en ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido para-toluensulfónico, especialmente ácido bencenosulfónico. Entre los ácidos carboxílicos se encuentran ácidos monocarboxílicos y policarboxílicos ali-

20

25

fáticos, saturados o insaturados, eventualmente sustituidos con grupos OH, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, OR, SH, SR o halógeno, tales como ácido isobutírico, ácido n-valérico, ácido isovalérico, ácido trimetilacético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido adípico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, especialmente los que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, o ácidos carboxílicos aralifáticos, tales como ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, especialmente ácido 3-fenilpropiónico, o ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido salicílico, especialmente ácido benzoico, o ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tales como ácido tiofen-2-carboxílico, ácido tiazol-4-carboxílico, ácido furan-2-carboxílico, ácido picolínico, ácido isonicotínico.

Las sales de la l-norefedrina son empleadas de igual manera, en las mismas condiciones y en cantidades correspondientes a las de la base libre de la l-norefedrina. La utilización de las sales está especialmente acreditada para la realización del desdoblamiento de racematos de la D,L-penicilamina, cuando se presenta en forma de derivado N-acetílico o preferiblemente en forma de derivado N-formílico, es decir en forma de ácido N-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico (N-formil-isopropiliden-

-D,L-penicilamina) o ácido N-formil-2,2-pentametileno-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico.

En los siguientes Ejemplos se indica el poder rotatorio de las sustancias siempre en forma de rotación específica  $[\alpha]_D^{20}$  en grados.  $\text{cm}^3/\text{dm.g.}$  Los datos porcentuales significan porcentajes en peso.

Ejemplo 1

21,7 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina fueron disueltos a 60 hasta 70°C en 80 ml de acetato de n-butilo. La solución fue mezclada con agitación con 11,7 g (0,06 moles) de acetato de l-norefedrina, y luego se mantuvo durante 30 minutos a 80 hasta 85°C. Resultó en primer término una solución transparente; desde ésta se separó algunos minutos más tarde el aducto de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina y l-norefedrina. Después de lento enfriamiento hasta la temperatura ambiente se filtró con succión. El aducto obtenido fue lavado con 20 ml de acetato de n-butilo y luego fue secado bajo presión reducida. Tenía una rotación específica de + 34° y un punto de fusión de 200 hasta 203°C. El rendimiento era de 11,5 g, correspondientes a 63%, referido a la N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina empleada.

11 g del aducto de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina y l-norefedrina fueron suspendidos en 40 ml

de agua. La mezcla fue ajustada a pH 1 con ácido clor-  
hídrico concentrado a la temperatura ambiente. En el  
transcurso de los siguientes 15 minutos se separó N-for-  
mil-isopropiliden-D-penicilamina. Esta fue separada por  
5 filtración con succión, lavada con 10 ml de agua y seca-  
da a presión reducida. La N-formil-isopropiliden-D-peni-  
cilamina tenía una rotación específica de  $+52^\circ$  y un pun-  
to de fusión de 182 a 183°C. El rendimiento era de 5,8  
g, correspondientes a 90%, referido al aducto empleado.

10

#### Ejemplo 2

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero  
se hicieron reaccionar 21,7 g (0,1 moles) de N-formil-  
-isopropiliden-D,L-penicilamina con 21 g (0,1 moles) de  
15 acetato de l-norefedrina en 100 ml de acetato de etilo.  
El aducto recuperado tenía una rotación específica de  
 $+32^\circ$  y un punto de fusión de 199 a 201°C. El rendimien-  
to era de 15 g, correspondientes a 82%.

20

#### Ejemplo 3

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero  
se hicieron reaccionar 43,6 g (0,2 moles) de N-formil-  
isopropiliden-D,L-penicil-amina en 180 ml de tolueno con  
24,8 g (0,11 moles) de propionato de l-norefedrina. El  
25 aducto recuperado de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina

y l-norefedrina tenía una rotación específica de  $+30^{\circ}$  y un punto de fusión de 201 a  $204^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento era de 24 g, correspondientes a 65%.

5

#### Ejemplo 4

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se hicieron reaccionar 21,7 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina con 11,5 g (0,02 moles) de maleato de l-norefedrina en 80 ml de acetato de etilo. El aducto recuperado de N-formil-isopropiliden-D-penicilamina y l-norefedrina tenía una rotación específica de  $+27^{\circ}$  y un punto de fusión de 199 a  $201^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento era de 9,4 g, correspondientes a 51%.

15

#### Ejemplo 5

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se hicieron reaccionar 43,5 g (0,2 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina con 30 g (0,11 moles) de benzoato de l-norefedrina. El aducto recuperado tenía una rotación específica de  $+30^{\circ}$  y un punto de fusión de 200 hasta  $203^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento era de 24 g, correspondientes a 65%.

20

#### Ejemplo 6

25

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se

hicieron reaccionar 21,7 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina con 10,8 g (0,06 moles) de formiato de l-norefedrina. El aducto recuperado tenía una rotación específica de +32° y un punto de fusión de 198 a 201°C. El rendimiento era de 11 g, correspondientes a 60%.

#### Ejemplo 7

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se hicieron reaccionar 21,7 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina con 16,5 g (0,06 moles) de 3-fenilpropionato de l-norefedrina. El aducto recuperado tenía una rotación específica de +32° y un punto de fusión de 198 a 202°C. El rendimiento era de 11,5 g, correspondientes a 62%.

#### Ejemplo 8

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se hicieron reaccionar 21,7 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina con 33 g (0,11 moles) de benzenosulfonato de l-norefedrina. El aducto recuperado tenía una rotación específica de + 31° y un punto de fusión de 197 a 199°C. El rendimiento era de 14 g, correspondientes a 76%.

#### Ejemplo 9

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se hicieron reaccionar 21,7 g (0,1 moles) de N-formil-isopropiliden-D,L-penicilamina con 21,5 g (0,03 moles) de citrato de l-norefedrina. El aducto recuperado tenía una rotación específica de  $+30^{\circ}$  y un punto de fusión de 198 a  $200^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento era de 13 g, correspondientes a 70%.

#### Ejemplo 10

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se hicieron reaccionar 25,7 g (0,1 moles) de ácido D,L-N-formil-2,2-pentametilén-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico con 10,8 g (0,06 moles) de formiato de l-norefedrina. El aducto recuperado de ácido D-N-formil-2,2-pentametilén-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y l-norefedrina tenía una rotación específica de  $+25^{\circ}$  y un punto de fusión de 190 a  $191^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento era de 16,5 g, correspondientes a 81%. El desdoblamiento del aducto se efectuó de acuerdo con el Ejemplo 1. El ácido D-N-formil-2,2-pentametilén-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico recuperado de este modo tenía una rotación específica de  $+62,8^{\circ}$  y un punto de fusión de 190 a  $191^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento era de 9,2 g, correspondientes a 90%.

#### Ejemplo 11

Se procedió igual que en el Ejemplo 1, pero se



de 1.972, por: "Procedimiento para la recuperación de D-penicilamina", caracterizadas porque, para la recuperación de D-penicilamina a partir de D,L-penicilamina, se utiliza la l-norefedrina en forma de sal.

5                    2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la norefedrina se emplea en forma de sal de un ácido sulfónico o un ácido carboxílico.

10                    3ª.- Mejoras según la reivindicación 2ª, caracterizadas porque la norefedrina se emplea en forma de sal de ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico.

15                    4ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 402.609, solicitada el 10 de Mayo de 1.972, por: "Procedimiento para la recuperación de D-penicilamina".

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

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

20

Madrid,

14 JUN 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,

25

9.6.77

TGG.