

430487

Int. Cl.²: C07D, A61K

PATENTE

DE

I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILAMINA", a favor de la firma alemana HEYL & Co. Chem.-Pharm. Fabrik, residente en 1 Berlín 37 / West Germany Goerzallee 253 (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Conocida es la obtención de penicilamina por desintegración hidrolítica de la penicilina.

5. Según la patente británica 854.339, se transforman penicilinas, por hidrólisis alcalina, en el ácido peniciloico respectivo. Este se aísla después de extracción mediante un disolvente orgánico (por ejemplo, n-butanol) y se convierte, por descarboxilación a temperatura alta y con presión reducida, en el ácido peniloico correspondiente.

10. La sal sódica del ácido peniloico se hace reac-

cionar en solución acuosa con un haluro de mercurio (II), como el cloruro de mercurio (II), o una sal de mercurio (II), en presencia de iones de halógeno. Se origina así un compuesto complejo de haluro de mercurio (II) y penicilamina, el cual es aislado por filtración y debe ser eximido del aldehído peniloico respectivo originado como producto secundario y de la sal inorgánica mediante lavado y suspensión a fondo.

El complejo es suspendido en agua y descompuesto mediante ácido sulfhídrico. Se precipita sulfuro de mercurio, que es separado por filtración. El filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. Se obtiene así clorhidrato de penicilamina. Esta, para purificarla, se hace reaccionar con acetona, Se origina clorhidrato de isopropiliden-penicilamina, el cual es convertido otra vez en clorhidrato de penicilamina por medio de un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico), a temperatura elevada.

Según la patente norteamericana 3.281.461, se hidroliza una penicilina en medio alcalino, convirtiéndola en el ácido peniloico respectivo, el cual es descarboxilado mediante un ácido fuerte (como el ácido clorhídrico) para formar el ácido peniloico respectivo. Por reacción del ácido peniloico con cloruro de mercurio (II) como una sal de mercurio (II), se origina el complejo de cloruro de mercurio (II) de la penicilamina; éste es mantenido en solución por adición de ácido.

En calidad de producto secundario se forma el aldehído peniloico respectivo. Dado que éste merma el rendimiento de penicilamina, hay que excluirlo. Esto

- puede efectuarse por extracción mediante disolventes orgánicos como el cloroformo, el acetato de etilo o el cloruro de metileno, o bien por reacción con un reactivo que tenga grupos de carbonilo, como la hidroxilamina, la semicarbá-cida o la hidracina. Este compuesto forma con el aldehído peniloico a temperatura elevada un derivado insoluble, que después de nueva adición de ácido mineral es separado por filtración.
- 5.

- La solución liberada del aldehído peniloico se hace reaccionar con ácido sulfhídrico. Se separa por filtración el sulfuro de mercurio originado, se mezcla el filtrado con un disolvente orgánico (como un éster o alcohol de cadena corta) y a continuación se excluye el agua por destilación. Se obtiene clorhidrato bruto de penicilamina. Este puede purificarse pasando por el derivado isopropilidénico después de reacción con acetona, para lo cual se descompone con ácido clorhídrico dicho derivado.
- 10.
- 15.

- Los procedimientos conocidos adolecen de varios inconvenientes. De una parte, debe actuarse en ellos con grandes volúmenes de las soluciones de reacción, porque los compuestos de mercurio empleados son de solubilidad relativamente difícil en agua. Por otra parte, debe actuarse con una relación molar de compuesto de mercurio a ácido peniciloico o respectivamente ácido peniloico de 1:1 por lo menos. Ello significa que hay que utilizar cantidades relativamente grandes de los compuestos de mercurio. Esto resulta desventajoso porque los compuestos de mercurio son caros en todo el mundo.
- 20.
- 25.

Por el procedimiento de este invento es posible actuar con volúmenes líquidos mucho menores de las soluciones de reacción; en la escala de magnitud, aproximadamente con una décima parte. Esto se desprende de la consideración siguiente:

5.

A 20° C se disuelven hasta 50 g de cloruro de mercurio (II) en 100 g de alcohol, frente a 7,4 g en 100 g de agua. Puede actuarse pues con una solución más concentrada, de la que por lo demás se necesita un volumen menor a causa de que la relación molar con que actúa el invento es más favorable que la relación molar conocida.

10.

El compuesto complejo de penicilamina y mercurio (II) preparado como producto de partida en los procedimientos conocidos no se presentan en forma cristalina. Resulta pues difícil purificarlo, y sobre todo descargarlo del aldehído peniloico, el cual en la elaboración ulterior de dicho compuesto complejo para obtener la penicilamina reduce el rendimiento de ésta.

15.

El invento aquí expuesto remedia los inconvenientes que se han descrito. Ello se consigue haciendo reaccionar:

20.

a) el ácido peniciloico formado intermediariamente por la hidrólisis

o bien

25.

b) el ácido peniloico formado del ácido peniciloico por descarboxilación,

con una sal de mercurio (II), en la relación molar de 1 : 0,3 a 0,7 y preferentemente de 1 : 0,5, en un medio constituido por uno o varios disolventes orgánicos y por

agua, para formar mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina, descomponiendo éste, eventualmente en medio ácido, de manera conocida mediante ácido sulfhídrico y evaporando en vacío, hasta sequedad, la solución que contiene la

5. penicilamina.

Disolventes orgánicos especialmente apropiados han resultado ser el metanol, el etanol y la acetona.

Es conveniente efectuar la reacción en presencia de número de equivalentes de base que corresponde al número de las funciones de ácido del ácido peniciloico o respectivamente peniloico.

10.

El rendimiento máximo de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina se obtiene con una relación molar de 1 : 0,5.

15.

El mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina es una materia nueva. Tiene la ventaja sobre los compuestos complejos ya citados que se emplean según el estado de la técnica de ser más asequible y por lo tanto de constituir un material de partida muy apropiado para la síntesis de la penicilamina.

20.

Como ventaja especial del invento respecto a los procedimientos conocidos cabe destacar que con él se logra de modo sencillo excluir el aldehído peniloico que se origina como producto secundario en la reacción con el compuesto de mercurio. El aldehído peniloico queda precisamente en forma de acetal en la solución y sin ninguna dificultad es posible separarlo por filtración del mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina, aparecido en forma cristalina, y excluirlo del residuo por lavado con

25.

alcohol acuoso.

- Significa también una ventaja el que dicho mercaptiuro, según el invento, pueda ser recristalizado sencillamente a partir del agua. Tal paso metódico es
5. imposible con la formación del complejo procediendo según el estado conocido de la técnica.

- Para la ulterior elaboración del mercaptiuro del mercurio (II)-penicilamina preparado según este invento se suspende el mercaptiuro en agua o en un disolvente
10. orgánico. Luego se introduce ácido sulfhídrico. Se separa por filtración el sulfuro de mercurio precipitado, y para aumentar el rendimiento en penicilamina, se le lava; las lavazas se combinan con el filtrado principal; que contiene la penicilamina. Para obtener ésta, se evapora el filtrado
15. en vacío. Así se obtiene inmediatamente la base, lo cual ha de considerarse como una ventaja especial respecto al estado de la técnica, según el cual únicamente se obtiene el clorhidrato de penicilamina. Si por cualquier motivo, actuando por el procedimiento de este invento, se quiere
20. preparar igualmente de inmediato el clorhidrato de penicilamina, hay que elaborar el mercaptiuro según el invento en solución de ácido clorhídrico. Se disuelve el mercaptiuro en ácido clorhídrico y se procede en lo demás tal como se ha descrito. Al evaporar el filtrado, se obtiene
25. el clorhidrato de penicilamina. Este puede ser luego convertido en la penicilamina base haciendo reaccionar el clorhidrato con una base apropiada (por ejemplo, dimetilamina) en solución alcohólica. Se obtiene la penicilamina base en forma cristalina.

Cabe señalar todavía que, a diferencia de los procedimientos conocidos, en el procedimiento de este invento, además de partirse del ácido peniloico, puede partirse también de sus fases previas; por ejemplo, del ácido peniciloico.

5.

Ejemplo 1

a) Preparación del mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina a partir del ácido peniciloico intermediario

10. Se disuelven 372 g de sal potásica de penicilina G (1 mol) en 250 cc de agua y 180 cc de lejía de sosa cáustica al 20 %, Aparece así un calentamiento hasta 60-70° C. Al cabo de $\frac{1}{2}$ hora se añaden 8,3 cc de ácido clorhídrico concentrado de densidad 1,19. A continuación se instila, agitando, una mezcla de 250 cc de solución metanólica 1-molar de cloruro de mercurio (II) y 83

15. cc de ácido clorhídrico concentrado de densidad 1,19, lo que inicia la descarboxilación. Se añaden 250 cc más de solución metanólica 1-molar de cloruro de mercurio (II), lo que hace que se precipite mercaptiuro de mercurio

20. (II)-penicilamina cristalino.

Se separa por succión el mercaptiuro, se le lava con 200 cc de metanol al 50% y se le seca. Se obtienen 194 g (78 % de la teoría) de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina.

25. b) Conversión del mercaptiuro en penicilamina

Se suspenden en 1,2 litros de agua 248 g de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina (1 mol). Se añade luego, para mejor filtrabilidad del precipitado de sulfuro, 1 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de introdu-

cir ácido sulfhídrico, se separa por filtración el sulfuro de mercurio precipitado y se le lava con 0,8 litros de agua. Se combinan las lavazas con el filtrado principal y se evapora todo hasta sequedad.

5. Se obtienen 118 g de penicilamina, lo que corresponde al 79% de la teoría.

c) Conversión del mercaptiuro en clorhidrato de penicilamina

10. Se disuelven 248 g de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina (1 mol) en 500 cc de agua y 83 cc de ácido clorhídrico concentrado de densidad 1,19. Después de introducir ácido sulfhídrico, se lava con 1 litro de agua el sulfuro de mercurio separado por filtración. Se combinan las lavazas con el filtrado principal y se evapora todo en vacío hasta sequedad.

15. Se obtienen 182 g de clorhidrato de penicilamina, lo que corresponde al 98 % de la teoría.

d) Conversión del clorhidrato de penicilamina en la penicilamina base

20. Se disuelve en 250 cc de metanol el clorhidrato obtenido según c), se filtra la solución y se la ajusta a pH 3 con 80 cc de solución acuosa de dimetilamina al 40%. Después de iniciarse la cristalización, se añaden otros 35 cc de la solución de dimetilamina: el pH
25. sube entonces hasta 4,5. A continuación, la mezcla, caliente a 50°C, se enfría hasta 0-5°C, se separan por succión los cristales, groseros y brillantes, se lavan con 150 cc de metanol al 90 % y se secan.

Se obtienen 100 g de penicilamina, lo que

corresponde al 67% de la teoría. La pureza es superior al 99%.

Ejemplo 2

Preparación del mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina a partir del ácido peniloico intermediario

5. a) Se disuelven 372 g de sal potásica de penicilina G (1 mol) en 200 cc de agua y 180 cc de lejía de sosa cáustica al 20%, lo que hace aparecer un calentamiento hasta 60-70°C. Al cabo de 1/2 hora se instilan despacio y agitando, a 80° C, 100 cc de ácido clorhídrico concentrado de densidad 1,19. Terminada la descarboxilación, se agregan 16,5 cc de lejía de sosa cáustica al 20%. A continuación se instilan, después del enfriamiento, 500 cc de solución metanólica 1-molar de cloruro de mercurio (II). Se precipita mercaptiuro de mercurio (II)-penicilina cristalino. Este es lavado con 200 cc de metanol al 50% y secado.

20. Se obtienen 203 g de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina, lo que corresponde al 81 % de la teoría.

- b) En lugar de la sal potásica de penicilina G se utilizan 356 g de sal sódica de penicilina G (1 mol) y se actúa tal como se ha descrito en a), con lo cual se obtiene el mismo rendimiento en mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina.

25.

Ejemplo 3

Preparación del mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina a partir del ácido peniloico.

- a) Se disuelven 326 g de hidrato de ácido bencil-

peniciloico (1 mol) en 250 cc de agua y 165 cc de lejía de sosa cáustica al 20% y se trata la solución, despacio y agitando, con 500 cc de solución metanólica 1-molar de cloruro de mercurio (II). Se separan por succión los cristales del mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina precipitados, se lavan con 200 cc de metanol al 50% y se secan.

Se obtienen 244 g de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina, lo que corresponde al 98 % de la teoría.

b) En lugar de una solución metanólica de cloruro de mercurio (II) se utilizan 160 g de acetato de mercurio (II) en 1 litro de metanol, 0,5 litros de agua y 30 cc de ácido acético. Se obtiene el mismo resultado que actuando como en a).

c) Se emplean 250 cc de una solución 2-molar de cloruro de mercurio (II) en metanol-acetona (1:1). Se obtienen 174 g de mercaptiuro de mercurio (II)-penicilamina, lo que corresponde al 70 % de la teoría.

20.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente, se declaran como nuevas y no practicadas en España, las siguientes reivindicaciones:

25.

1.- Procedimiento para la preparación de penicilamina, y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, por hidrólisis de una penicilina con empleo de sales de mercurio, caracterizado por hacerse reaccionar:

a) el ácido peniciloico formado intermediariamente

por la hidrólisis

o bien

b) el ácido peniloico formado del ácido peniciloico por descarboxilación,

5. con una sal de mercurio (II), en la relación molar de 1 : 0,3 a 0,7 y preferentemente de 1 : 0,5, en un medio constituido por uno o varios disolventes orgánicos y por agua, para formar mercapturo de mercurio (II)-penicilamina; descomponerse éste, eventualmente en medio ácido,
10. de manera conocida mediante ácido sulfhídrico; y evaporarse en vacío, hasta sequedad, la solución que contiene la penicilamina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en concepto de disolvente orgánico, el metanol, el etanol o la acetona.

15.

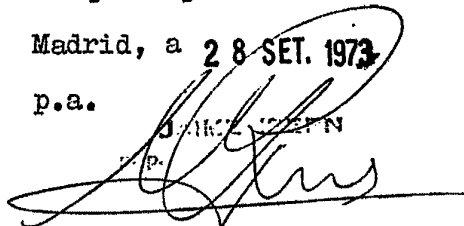
3.- Procedimiento para la preparación de penicilamina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11, páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 28 SET. 1973

p.a.



Firmado: JOSÉ L. MORA

mml.