

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO A 63.782	(10) A I
(22) FECHA DE PRESENTACION 11.9.76		

P.- 63.782

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 25 45 608.0-42	(32) FECHA 11.10.75	(33) PAIS Rep.Fed.A1.
--	------------------------	--------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE S-CARBOXIMETIL-L-CISTEINA"
---

(71) SOLICITANTE (S) DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt 1, República Federal Alemana
--

(72) INVENTOR (ES) Dr. Hans Wagner y Dr. Alfred Maierhofer
---

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
---

P.- 63.782

1 El invento concierne a un procedimiento para  
la preparación de S-carboximetil-L-cisteína. La S-carboxi  
metil-L-cisteína (SCC) es un derivado de cisteína que se ha  
acreditado sobresalientemente en la medicina humana como -  
5 agente mucolítico y mucorregulador.

Ya es sabido preparar S-carboximetil-L-cisteína  
transformando clorhidrato de L-cisteína con hidróxido de so-  
dio en la sal sódica y haciendo luego reaccionar ésta con  
cloroacetato de sodio (véase Memoria de patente francesa  
10 1.288.907). Dado que el clorhidrato de L-cisteína por su  
parte debe ser obtenido sólo a partir de L-cistina, el pro-  
cedimiento conocido es extraordinariamente complicado y co-  
rrespondientemente costoso.

Es ahora objeto del invento un procedimiento  
15 para la preparación de S-carboximetil-L-cisteína, caracte-  
rizado porque se hace reaccionar L-cistina en amoníaco lí-  
quido con sodio metálico para formar la sal disódica de la  
cisteína, se evapora el amoníaco, se hace reaccionar la sal  
disódica de la cisteína con una solución acuosa de ácido -  
20 cloroacético y se precipita la S-carboximetil-L-cisteína -  
formada, por acidificación de la mezcla de reacción.

El procedimiento de acuerdo con el invento hace  
posible preparar SCC de modo sencillo directamente a partir  
de L-cistina, sin aislamiento de compuestos etapas interme-  
25 dias. En este caso, la SCC deseada es obtenida con rendi-  
mientos de aproximadamente 92 a aproximadamente 95%, referi-  
do a la L-cistina empleada. El elevado rendimiento es sor-  
prendente, toda vez que la preparación de S-bencil-L-cisteí-  
na a partir de L-cistina por reacción con sodio metálico en  
30 amoníaco líquido y subsiguiente bencilación discurre sólo

1 con un rendimiento de aproximadamente 70% de la teoría (véase J. Chem Soc. volumen 52 (1930) páginas 4500 a 4504).

La reacción de la L-cistina en amoníaco líquido con sodio metálico se efectúa convenientemente a temperaturas de  $-60^{\circ}$  hasta  $+20^{\circ}\text{C}$ . Son especialmente ventajosas temperaturas de  $-5$  a  $+10^{\circ}\text{C}$ , por un lado con el fin de ahorrar energía frigorífica y por otro lado evitar presiones demasiado altas.

Si bien para la reacción de un mol de L-cistina debería ser suficiente la cantidad estequiométrica de cuatro moles de sodio metálico, se ha manifestado como ventajoso emplear el sodio en un exceso sobre el estequiométrico de aproximadamente 5 a 10%. La reacción está terminada cuando se mantiene la coloración de azul provocada por el exceso de sodio elemental. El sodio que no ha reaccionado es destruido luego mediante cloruro de amonio o metanol, después de terminada la reacción.

El amoníaco es evaporado, convenientemente a presión normal, y puede ser recuperado para una nueva utilización. La sal disódica de la cisteína remanente es recogida en agua y hecha reaccionar con una solución acuosa de ácido cloroacético. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas de  $+20^{\circ}$  hasta  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a temperaturas de  $30$  a  $50^{\circ}\text{C}$ . La reacción exige en general un tiempo de aproximadamente una hora. Para lograr elevados rendimientos de SCC es ventajoso emplear el ácido cloroacético en un exceso sobre el estequiométrico de aproximadamente 15 a 25%.

Cuando está terminada la reacción de la sal disódica de la cisteína con el ácido cloroacético, la mezcla

1 de reacción es enfriada a la temperatura ambiente y es ajustada a un pH de aproximadamente 2,5 a 3,0 con un ácido mineral por ejemplo ácido clorhídrico. De este modo se separa la deseada SCC. Esta es aislada por centrifugación y  
5 secada en vacío a aproximadamente 70 a 90°C.

Para lograr altos rendimientos es conveniente llevar a cabo todas las operaciones con exclusión del aire, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno. Además es ventajoso añadir a la mezcla de reacción, durante la reacción  
10 de la sal disódica de la cisteína con la solución acuosa de ácido cloroacético, pequeñas cantidades, por ejemplo de 0,5 a 7,5%, referido al peso de la L-cistina empleada, de un agente formador de complejos para iones de metales pesados, por ejemplo ácido etilendiaminotetraacético o sus sales de metales alcalinos.  
15

Si, para fines farmacéuticos, se necesita una purificación adicional de la SCC, esta purificación puede realizarse por tratamiento con carbón activo, recristalización en agua o por disolución en amoníaco y precipitación  
20 con ácido clorhídrico. De esta manera pueden lograr sin dificultades grados de pureza de 99,5% y superiores.

En los siguientes ejemplos se indica el comportamiento de rotación de la S-carboximetil-L-cisteína como rotación específica  $\alpha_D^{20}$  en grados-cm<sup>3</sup>/dm.g. Los datos porcentuales significan siempre porcentajes en peso.  
25

#### Ejemplo 1

En un matraz de tres bocas de 2 litros con agitador, termómetro y sistema de enfriamiento con metanol o hielo seco se disponen 120 g de L-cistina (0,5 moles) y se  
30 dejan penetrar a -40°C aproximadamente 1,5 litros de amoníaco

1 co líquido. Luego, con enfriamiento constante, se añaden  
50 g de sodio metálico (2,17 moles) en porciones de 1 a 2  
g en el transcurso de una hora; el final de la reducción  
se puede reconocer en la desaparición de la coloración de  
5 azul. Una vez terminada la reacción, el exceso de sodio es  
destruido por adición de cloruro de amonio, y el amoníaco  
es evaporado a presión normal. El residuo es recogido en  
500 ml de agua, es concentrado en vacío hasta 200 ml, con  
el fin de eliminar restos de amoníaco, y es mezclado nueva-  
10 mente con 300 ml de agua. Todas las operaciones se reali-  
zan bajo atmósfera de nitrógeno.

La solución acuosa obtenida de sal disódica de  
L-cisteína es hecha reaccionar luego a 20 hasta 30°C bajo  
atmósfera de nitrógeno en el transcurso de 30 minutos, con  
15 agitación, con una solución de 104 g de ácido cloroacético  
(1,1 moles) y 1 g de sal tetrasódica de ácido etilendiamino-  
tetraacético en 200 ml de agua. Se deja continuar la reac-  
ción durante 15 minutos más a 20°C, se clarifica la solu-  
ción sobre carbón activo y se mezcla el producto filtrado  
20 con 90 ml de ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2,5. De  
este modo precipita en forma cristalina S-carboximetil-L-  
-cisteína. El producto es filtrado con succión, bien ágita-  
do en 500 ml de agua, nuevamente filtrado con succión, y se-  
cado en vacío a 70°C.

25 Rendimiento: 165 g  $\hat{=}$  92% de la teoría, referi-  
do a L-cistina; rotación específica  $\alpha_D^{20}$  : - 35,7° (c=10 en  
NaOH ln a pH 6); contenido : 99,5%.

### Ejemplo 2

30 En un autoclave de acero inoxidable de doble  
envolvente de 5 litros con compuerta de presión y refrigera-

1 ción con salmuera se disponen 400 g de L-cistina (1,67 moles), el autoclave es cerrado herméticamente y se introducen 3,5 litros de amoníaco líquido procedente de una botella de acero. En el transcurso de 2 horas se añaden a través de la compuerta de presión 190 g de sodio metálico -  
5 (8,26 moles) y la temperatura de reacción se mantiene en + 5°C mediante constante enfriamiento con salmuera. La presión es de 4 a 6 bares y es mantenida en esta magnitud mediante eventual apertura de una válvula reductora de presión. Una vez terminada la reacción, se destruye el exceso de sodio mediante adición de 20 ml de metanol y la suspensión incolora obtenida es transferida a presión a un segundo autoclave con sistema de agitación de 5 litros, en el que se disponen previamente 3000 ml de agua. De este modo se  
15 desprende la mayor parte del amoníaco a través de una válvula reductora de presión. La solución acuosa obtenida es concentrada luego a 1000 ml y nuevamente mezclada con 3000 ml de agua. La operación mencionada en último término se realiza bajo atmósfera de nitrógeno.

20 La solución acuosa obtenida de sal disódica de L-cisteína es hecha reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1, con una solución de 346 g de ácido cloracético (3,66 moles) en 700 ml de agua.

Rendimiento: 565 g  $\hat{=}$  94,5% de la teoría, referido a L-cistina;  $\alpha_D^{20}$  : -35,7<sup>2</sup>; contenido: 99,5%.

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de S-carboximetil-L-cisteína, caracterizado porque se hace reaccionar L-cistina en amoníaco líquido con sodio metálico para formar la sal disódica de la cisteína, se evapora el amoníaco, se hace reaccionar la sal disódica de la cisteína con una solución acuosa de ácido cloroacético y se precipita la S-carboximetil-L-cisteína formada, por medio de acidificación de la mezcla de reacción.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción de la L-cistina para formar la sal disódica de la cisteína se lleva a cabo a temperaturas de -60° hasta + 20°C.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción de la sal disódica de la cisteína con la solución acuosa de ácido cloroacético se lleva a cabo a temperaturas de + 20°C hasta 100°C.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción de la sal disódica de la cisteína con la solución acuosa de ácido cloroacético se lleva a cabo en presencia de una pequeña cantidad de un agente formador de complejos para iones de

1 metales pesados.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de S-carboximetil-L-cisteína.

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

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

Madrid,

11. SET. 1975

P.A.

10

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

15

20

25

30