

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de Patentes con los datos que aparecen en la presente descripción según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	403.075
FECHA DE PRESENTACION	2-8-79

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
P 28 50 074.5-44			18-11-78			Rep. Federal Alemana		
47 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
		C02D 209/20						
44 TITULO DE LA INVENCION								
"PROCEDIMIENTO PARA LA PURIFICACION DE TRIPTOFANO Y DERIVADOS DE TRIPTOFANO"								
71 SOLICITANTE (S)								
DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHIEDANSTALT VORMALS ROESSLER (PAT/E1 78 204 AI)								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
Weissfrauentrasse 9, Frankfurt (Main), República Federal Alemana								
72 INVENTOR (ES)								
Dr. Theodor Lüssling, Dr. Alfred Maierhofer y Dr. Paul Scherberich								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE								
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.419)								

1 En la preparación de triptófano y de deriva-
dos de triptófano resultan por lo general primeramente pro-
ductos brutos coloreados, cuya transformación en produc-
tos de alta pureza, adecuados para fines farmacéuticos,
5 hace necesarias operaciones de purificación costosas y de
muchas pérdidas.

Objeto de la invención es ahora un procedi-
miento para la purificación de triptófano y de derivados
del triptófano, caracterizado porque se trata el sustrato
10 a purificar en un disolvente inerte, a temperaturas com-
prendidas entre aproximadamente 20°C y la temperatura de
ebullición de la mezcla, con una sal de ácido ditioso.

Sorprendentemente, ya un único tratamiento
según el procedimiento conforme a la invención conduce nor-
malmente a un producto puro, irreprochable en cuanto al
15 color.

Según el procedimiento conforme a la inven-
ción pueden purificarse tanto los racematos como también
los isómeros ópticos individuales.

20 Ejemplos de los sustratos a purificar son el
triptófano propiamente dicho; sus derivados, sustituidos
en el anillo, tales como 5-clorotriptófano, 5-hidroxitriptó-
fano, 5-metilriptófano, 2-hidroxitriptófano o 5-benciloxi-
triptófano; o sus derivados N-acílicos, tales como N-formil-
25 triptófano, N-acetilriptófano, N-cloroacetilriptófano,
N-dicloroacetilriptófano, N-trifluoroacetilriptófano,
N-benzoilriptófano, N-ftaloilriptófano, N-paratoluenosul-
fonilriptófano o N-carbobenzoxitriptófano,

Disolventes inertes adecuados son, por ejemplo,
30 agua; alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol,

1 - etanol, alcohol isopropílico o n-butanol; ésteres, tales
como éster metílico de ácido acético, éster etílico de áci
do acético o éster butílico de ácido acético; o ácidos
4 carboxílicos alifáticos inferiores, tales como ácido fórmico,
ácido acético o ácido propiónico.

Pueden emplearse también mezclas de diferentes disolventes, miscibles entre sí.

Se utilizan preferentemente mezclas de agua y ácidos carboxílicos alifáticos inferiores. Se prefiere especialmente ácido acético acuoso. Este puede contener por ejemplo 20 hasta 95 por ciento en peso de ácido acético.
10

El tratamiento de los sustratos según el procedimiento conforme a la invención se efectúa a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla. Según un modo de trabajo preferido el sustrato a purificar es calentado a temperatura de reflujo, durante un período de tiempo corto, por ejemplo durante 5 hasta 30 minutos juntamente con el disolvente inerte y la sal de ácido ditioso y luego se enfría a temperatura ambiente.
15
20

De este modo se separa el producto purificado.

Como sales de ácido ditioso entran en consideración especialmente las sales de metales alcalinos, sobre todo ditionito de sodio. La cantidad a utilizar de sales de ácido ditioso se ajusta al grado de coloración o impurificación del sustrato a purificar y es por lo general de aproximadamente 0,5 hasta 5 por ciento en peso, referido al sustrato utilizado.
25
30

1 El tratamiento de los sustratos según el pro-
cedimiento conforme a la invención puede efectuarse even-
tualmente en presencia adicional de carbón activo. La
cantidad a utilizar de carbón activo depende igualmente
5 del grado de impurificación del sustrato a purificar y
convenientemente es de aproximadamente 5 hasta 20 por
ciento en peso, referido al sustrato utilizado.

El procedimiento conforme a la invención ha
de explicarse más detalladamente por medio de los ejemplos
10 siguientes. Aparte del caso del rendimiento y de la trans-
lucidez todos los datos de porcentajes significan tantos
por ciento en peso.

Ejemplo 1:

15 100 g de N-acetil-D,L-triptófano con un con-
tenido de 99% (determinado por valoración de los grupos
COOH) y una translucidez de 94% (medida en una solución
al 0,1 % en lejía de sosa 1 n con un espesor de capa de 1
cm a una longitud de onda de 430 nm) y 2 g de ditionito de
20 sodio son calentados a temperatura de reflujo durante 15
minutos en 1.100 ml de un ácido acético acuoso al 20 % y
filtrados en caliente.

Después de enfriar a 20°C se obtienen 92 g
(93 % de la teoría, referido al contenido del material
25 utilizado) de un producto incoloro, que tiene un conteni-
do de 99,5 % y una translucidez de 99%.

Ejemplo 2:

30 100 g de un N-acetil-D,L-triptófano de color

1 pardo claro con un contenido de 95% (determinado por valo-
ración de los grupos COOH) y una translucidez de 88% (me-
dida en una solución al 0,1 % en lejía de sosa 1 n con un
5 3 g de ditionito de sodio y 20 g de carbón activo son tra-
tados en 1.100 ml de un ácido acético acuoso al 20 % tal
como en el ejemplo 1.

Se obtienen 85 g (90 % de la teoría, referido
al contenido del material utilizado) de un producto inco-
10 lora, que tiene un contenido de 99,8 % y una translucidez
de 98,5 %.

Ejemplo 3:

15 100 g de un L-triptófano de color rosa con un
contenido de 94 % (determinado por valoración de los gru-
pos NH_2) y una translucidez de 92 % (medida en una solución
al 1% en ácido clorhídrico 2 n con espesor de capa de 1 cm
a una longitud de onda de 430 nm), 2,5 g de ditionito de
20 sodio y 15 g de carbón activo, son calentados a temperatura
de reflujo durante 15 minutos en 1.600 ml de un ácido acé-
tico acuoso al 25 % y filtrados en caliente.

Después de enfriar a temperatura ambiente
se obtienen 85 g (90 % de la teoría, referido al contenido
25 del material utilizado) de un producto incoloro, que tiene
un contenido de 99% y una translucidez de 98,5 %.

Ejemplo 4:

30 100 g de D,L-triptófano con un contenido de
96 % (determinado por valoración de los grupos NH_2) y una

1 translucidez de 91 % (medida en una solución al 0,5 % en
ácido clorhídrico 2 n con un espesor de capa de 1 cm a una
longitud de onda de 430 nm), 5 g de ditionito de sodio y
5 10 g de carbón activo son calentados a temperatura de re-
flujo durante 5 minutos en 2.000 ml de un ácido fórmico
acuoso al 20 % y filtrados en caliente.

Después de enfriar a temperatura ambiente
se obtienen 80 g (83 % de la teoría, referido al contenido
del material utilizado) de un producto incoloro, que tiene
10 un contenido de 99,5% y una translucidez de 97 %.

Ejemplo 5:

100 g de L-triptófano con un contenido de
93 % (determinado por valoración de los grupos NH_2) y una
15 translucidez de 90 % (medida en una solución al 1% en áci-
do clorhídrico 2 n con un espesor de capa de 1 cm a una
longitud de onda de 430 nm), 4 g de ditionito de sodio y
15 g de carbón activo son calentados a temperatura de re-
flujo durante 15 minutos en una mezcla de 2.500 ml de agua,
20 500 ml de metanol y 200 ml de ácido acético, y filtrados en
caliente.

Después de enfriar a temperatura ambiente se
obtienen 80 g (86 % de la teoría, referido al contenido
del material utilizado) de L-triptófano puro, incoloro,
25 que tiene un contenido de 99,5 % y una translucidez de
99 %.

Ejemplo 6:

100 g de 5-hidroxi-L-triptófano con un con-
30 tenido de 95 % (determinado por valoración de los grupos

1 NH_2) y una translucidez de 94 % (medida en una solución
al 1 % de ácido clorhídrico 2 n con un espesor de capa de
1 cm a una longitud de onda de 430 nm), 4 g de ditionito
de sodio y 10 g de carbón activo son calentados a tempe-
5 ratura de reflujo durante 15 minutos en 1.200 ml de un
ácido acético acuoso al 25 %, y filtrados en caliente.

Después de enfriar a temperatura ambiente
se obtienen 83 g (87,5 % de la teoría, referido al conte-
nido del material utilizado) de un producto incoloro, que
10 tiene un contenido de 99 % y una translucidez de 98,5 %.

Ejemplo 7:

100 g de N-benzoil-D,L-triptófano con un con-
tenido de 96 % (determinado por valoración de los grupos
COOH) y una translucidez de 90 % (medida en una solución
15 al 0,1 % en lejía de sosa 1 n con un espesor de capa de 1
cm a una longitud de onda de 430 nm), 5 g de ditionito de
sodio y 20 g de carbón activo son calentados a temperatu-
ra de reflujo durante 30 minutos en 1.500 ml de un ácido
acético acuoso al 25 %, y filtrados en caliente.

20 Después de enfriar a temperatura ambiente el
rendimiento de producto incoloro es de 82 g (85 % de la
teoría, referido al contenido del material utilizado); el
contenido es de 99,5 % y la translucidez de 98,5 %.

25

30

REIVINDICACIONES

1

5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la purificación de triptófano y derivados de triptófano, caracterizado porque se trata el sustrato a purificar en un disolvente inerte, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla, con una sal de ácido ditionoso.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como disolvente se emplea una mezcla de agua y de un ácido carboxílico alifático inferior.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque como sal de ácido ditionoso se emplea el ditionito de sodio.

25

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 3ª, caracterizado porque la sal de ácido ditionoso se emplea en cantidades comprendidas entre 0,5 y 5,0 por ciento en peso, referido al sustrato utilizado.

30

5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PURIFICACION DE TRIPTOFANO Y DERIVADOS DE TRIPTOFANO".

29089

1

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

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

5

Madrid, 05. SET. 1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder, *Alto*

10

15

20

25

30