



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 277 838**

⑮ Int. Cl.:

C07C 227/32 (2006.01)
C07C 227/08 (2006.01)
C07C 229/22 (2006.01)
C07C 69/63 (2006.01)
C07C 55/40 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07C 55/32 (2006.01)
C07C 51/363 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **00927737 .7**

⑯ Fecha de presentación : **12.05.2000**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1187805**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **20.03.2002**

⑮ Título: **Proceso para preparar R-(-)-carnitina a partir de ácido S-(-)-clorosuccínico o a partir de un derivado del mismo.**

⑯ Prioridad: **18.05.1999 IT RM99A0310
29.10.1999 IT RM99A0670
10.02.2000 IT RM00A0061**

⑯ Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 Roma, IT**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

⑯ Inventor/es: **Melloni, Piero;
Cerri, Alberto y
Santagostino, Marco**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

⑯ Agente: **Isern Jara, Jaime**

ES 2 277 838 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar R-(-)-carnitina a partir de ácido S-(-)-clorosuccínico o a partir de un derivado del mismo.

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de R-(-)-carnitina (L-(-)-carnitina o bien R-(-)-3-hidroxi-4-(trimetilamonio)butirato, al que a continuación se denomina, de forma abreviada, L-carnitina, partiendo de ácido S-(-)-clorosuccínico o uno de sus derivados.

Fundamento de la invención

10 Como se sabe, la carnitina posee un átomo de carbono asimétrico y el enantiómero L-carnitina es el isómero presente en los organismos vivos, donde es esencial para el metabolismo de los ácidos grasos y funciona activamente en el transporte de los ácidos grasos a través de las membranas mitocondriales. Por este motivo, la L-carnitina, además de ser un fármaco que puede salvarle la vida a quien padece de una deficiencia de L-carnitina de origen genético y que 15 se utiliza en casos de una deficiencia temporal de L-carnitina, como, por ejemplo, los que se producen después de una hemodiálisis (US 4.272.549, Sigma-Tau), tiene un papel importante en el metabolismo energético y es considerado como un producto natural no tóxico capaz de mejorar la función cardiaca. Por lo tanto, se utiliza como fármaco de soporte en el tratamiento de varias enfermedades cardíacas como la isquemia, angina de pecho, arritmias, etc. (US 4.649.159 y US 4.656.191 Sigma-Tau). La L-carnitina y sus derivados también se han utilizado en un grado significativo como agentes que reducen el contenido lipídico en suero, anticonvulsivos y conservantes de los hemoderivados. 20 Recientemente, se ha lanzado al mercado italiano uno de sus derivados, la propionil L-carnitina (Dromos[®]), para el tratamiento de la claudicación intermitente (US 4.968.719, EP 0793962, Sigma-Tau).

25 Existe un uso cada día mayor de la L-carnitina como suplemento alimenticio en el campo de los llamados "alimentos naturales" o "nutracéticos".

30 Todo esto explica el porque la L-carnitina es producida industrialmente en grandes cantidades y también el porque se han hecho varios intentos para mejorar la síntesis industrial de la L-carnitina en lo que se refiere al coste del producto.

35 Desde un punto de vista general, las vías de síntesis que se pueden utilizar para sintetizar la L-carnitina son básicamente tres.

40 La primera de éstas, partiendo de compuestos no quirales o racémicos, pasa por los productos intermedios racémicos, a nivel de uno de los cuales tiene lugar la separación del enantiómero útil con métodos conocidos por los expertos en tecnología farmacéutica. Aunque esta vía de síntesis tiene la ventaja de que se puede basar en materiales de partida de un coste relativamente bajo, por ejemplo, carnitinamida racémico (US 4.254.053, Sigma-Tau); 2,3-dicloro-1-propanol racémico (N. Kasai y K. Sakaguchi, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1211); ácido 3-butenoico (D. Bianchi, W. Cabri, P. Cesti, F. Francalanci, M. Ricci, J. Org. Chem., 1988, 53, 104); cloruro de 3-cloro-2-hidroxi-trimetilamonio racémico (R. Voeffray, J.C. Perlberger, L. Tenud y J. Gosteli, Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 2058); epiclorhidrina racémica (H. Löster y D.M. Müller, Wiss. Z. Kart-Marx-Univ. Leipzig Math.-Naturwiss. R. 1985, 34, 212); dicetenos (L. Tenud, Lonza, DE 2.542.196, 2.542.227 y DE 2.518.813), también presenta un serio inconveniente, que consiste en que en el momento en que una persona desea aislar el enantiómero útil a partir de una mezcla racémica, existe una pérdida teórica de al menos un 50% del producto en el cual se produce dicha separación. En la práctica, los rendimientos en 45 esta etapa de síntesis son sustancialmente menores (US 4.254.053, Sigma-Tau) y existe el inconveniente de tener que recuperar el compuesto quiral utilizado para la separación de la mezcla racémica.

50 La segunda vía de síntesis, de nuevo a partir de productos no quirales, "crea" el centro quiral de la configuración deseada, impulsando una etapa de síntesis en un entorno quiral, tanto por medio de un catalizador (H.C. Kolb, Y.L. Bennabi y K.B. Sharpless, Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 133; H. Takeda, S. Hosokawa, M. Aburatani y H. Takaya y R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 1555), como por medio de un enzima (US 4.707.936, Lonza). Los inconvenientes de esta vía son el elevado coste de los catalizadores y el hecho de que en el momento en que el centro quiral se crea por vía catalítica, uno es incapaz normalmente de obtener el enantiómero puro, pero se obtienen mezclas con excesos enantioméricos del isómero útil, con todas las dificultades consiguientes de tener que separar dos sustancias con las mismas características físico-químicas. En el caso de utilizar microorganismos en reactores de ciclo continuo, la transformación de los productos de partida en productos finales nunca es completa y el producto final tiene que ser purificado escrupulosamente de todas las impurezas orgánicas de origen celular, que son peligrosas ya que se trata de alergenos potenciales.

55 La tercera vía de síntesis implica el uso de un producto de partida quiral, que es transformado en L-carnitina a través de una serie de reacciones que, deben ser estereoespecíficas si el centro quiral se ve afectado, lo que significa que la estereoquímica de dicho centro debe mantenerse o bien invertirse completamente durante la reacción, lo que no siempre es fácil de conseguir. Si, por otro lado, la etapa de síntesis no afecta al centro quiral, el exceso enantiomérico del producto final debe ser el mismo o muy próximo al del producto de partida, lo que significa que se deben evitar cuidadosamente las condiciones de tipo "racémicas". Otra limitación es el coste de los productos de partida quirales, que normalmente es muy superior al de los productos no quirales. El efecto de estas dificultades ha sido que ninguno de los distintos procesos que empiezan a partir de productos quirales como, por ejemplo, la R-(-)-epiclorhidrina (M.M. Rabat, A.R. Daniewski y W. Burger, Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 2663); D-galactono-1,4-lactona (M.

Bols, I. Lundt y C. Pedersen, *Tetrahedron*, 1992, 48, 319); ácido R-(-)-málico (F.B. Bellamy, M. Bondoux, P. Dodey, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7323); ácido R-(+)-4-cloro-3-hidroxibutírico (C.H. Wong, D.G. Drueckhamer and N.M. Sweers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4028; D. See-bach, F. Giovannini and B. Lamatsch, *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 958; E. Santaniello, R. Casati y F. Milani, *J. Chem. Res., Synop.*, 1984, 132; B. Zhou, A.S. Gopalan, F.V. Middleworth, W.R. Shieh and C.H. Sih; *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 5925); 4-hidroxi-L-prolina (P. Renaud y D. See-bach, *Síntesis*, 1986, 424); (-)- β -pineno (R. Pellegata, I. Dosi, M. Villa, G. Lesma y G. Palmesano, *Tetrahedron*, 1985, 41, 5607); ácido L-ascórbico o arabinosa (K. Bock, I. Lundt y C. Pederson; *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 1983, 37, 341); D-mannitol (M. Fiorini y C. Valentín, Anic, EP 60.595), se ha utilizado hasta la fecha para la producción industrial de L-carnitina.

10 Un caso aparte es la patente italiana Nr. 1.256.705 de Sigma Tau que puede ser considerada como una mezcla de la primera y segunda vías de síntesis. De hecho, lo que describe es la preparación de la L-carnitina a partir de D-(+)-carnitina, obtenida como un producto rechazado del proceso de preparación de la L-carnitina por resolución de la mezcla racémica de la carnitinamida por medio del ácido canfórico (US 4 254 053, Sigma-Tau).

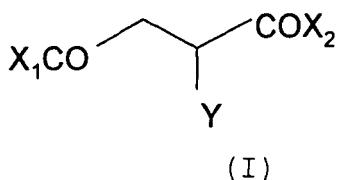
15 Las referencias bibliográficas y de las patentes citadas anteriormente dan meramente una idea del amplio campo de trabajo llevado a cabo para hallar una síntesis ventajosa desde el punto de vista económico de la L-carnitina. El hecho es que los únicos dos procesos que han demostrado ser industrialmente y económicalemente válidos son los utilizados por los dos principales fabricantes de L-carnitina, Sigma-Tau y Lonza, tal como se describe en las dos patentes anteriormente mencionadas, US 4.254.053 y US 4.708.936, que datan de 1978 y 1987, respectivamente.

20

Resumen de la invención

25 Se ha hallado un proceso que parte de un producto quiral y resuelve todos los problemas de la “tercera vía”, es decir el problema del coste del producto de partida y los problemas de la estereoespecificidad y regioespecificidad de las reacciones necesarias para pasar del ácido S-(-)-clorosuccínico, o uno de sus derivados, a L-carnitina. La L-carnitina obtenida es, de hecho, particularmente pura, con un porcentaje de D-carnitina $\leq 0,2\%$.

En particular, la invención aquí descrita se refiere a un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna que incluye la reducción, con un agente reductor adecuado, de un compuesto de fórmula (I)



Donde:

45 X_1 y X_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son los grupos hidroxi, C_1 - C_4 -alcoxi, fenoxi, cloro; o bien X_1 y X_2 cuando se cogen juntos son un átomo de oxígeno y el compuesto resultante es un derivado del anhídrido succínico;

Y es cloro, el grupo mesiloxi o el grupo tosiloxi;

Dicha reducción se lleva a cabo a -15°C,

y el tratamiento posterior con una base y luego con trimetilamina.

Ejemplos de los grupos alcoxi C₁-C₄ son los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y terbutoxi. Los grupos metoxi y etoxi son los preferidos.

55 La reducción del compuesto de fórmula (I) se realiza con un agente reductor adecuado. La elección del agente reductor adecuado se efectuará en relación con el compuesto de fórmula (I) que vaya a ser tratado.

60 El proceso conforme a la invención se lleva a cabo en un medio de reacción adecuado, como un disolvente orgánico, preferiblemente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dioxano, etilenglicol, éter dimetílico (DME) o bien éter de 2-metoxietilo (Diglme).

Las concentraciones de reactantes y todos los demás parámetros útiles para determinar las condiciones de reacción se pueden obtener consultando los manuales normales de química orgánica.

65 En una primera configuración preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el ácido S-(-)-clorosuccínico (X_1 y X_2 son grupos hidroxi e Y es cloro). Dicho ácido se puede preparar con buenos rendimientos y una reacción estereoespecífica, por ejemplo, a partir de ácido L-aspártico (ácido S-(+)-aspártico) (I A. Frick, J.B. Klassen, A. Bathe

J.M. Abrahamson y H. Rapoport, Síntesis, 1992, 7, 621 y la literatura citada en el mismo) o bien se puede comprar en el mercado.

En esta primera configuración preferida, el agente reductor es el diborano.

La carnitina sal interna se obtendrá luego a partir del producto de reducción del ácido S-(-) clorosuccínico, sin el aislamiento de ningún producto intermedio, mediante el tratamiento con hidróxido sódico acuoso y trimetilamina. La temperatura de reacción no es crítica y puede ser seleccionada convenientemente sobre la base del medio de reacción elegido, las concentraciones de reactante y todos los demás parámetros útiles para una explotación satisfactoria de la reacción. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, pero se pueden usar temperaturas superiores si son compatibles con las condiciones de reacción.

En una segunda configuración preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) es aquel en el que X_1 es el grupo hidroxi, X_2 es el grupo metoxi e Y es cloro. Este compuesto preferido se puede preparar, por ejemplo, empezando a partir de ácido S-(-)-clorosuccínico, tal como se ha visto, mediante una transformación a través del correspondiente anhídrido.

La conversión se consigue tratando el ácido S-(-)-clorosuccínico con un agente deshidratante, preferiblemente con cloruro de acetilo/ácido acético o con anhídrido acético, a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y los 90°C. También son posibles otros tipos de conversión, con otros reactantes, medios de reacción y condiciones, que el técnico experto podrá deducir de sus conocimientos generales. El anhídrido S-(-)-clorosuccínico que así se obtiene es tratado con una cantidad adecuada de metanol para dar el compuesto de fórmula (I) deseado. Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener conforme a las variantes de esta segunda configuración de la invención, en la cual X_2 equivale a uno de los significados previstos, a los grupos alcoxi o fenoxy, usando el alcohol o fenol adecuado en el tratamiento del anhídrido de partida.

En esta segunda configuración preferida, el agente reductor es un hidruro mixto como el borohidruro de litio o el litio y el hidruro de aluminio.

La carnitina sal interna se obtiene en cambio directamente a partir del producto de reducción del (S)-2-cloro-succinato de hidrógeno 1-metílico sin el aislamiento de ningún producto intermedio, con hidróxido sódico acuoso y trimetilamina, de un modo similar al descrito para la primera configuración.

En una tercera configuración preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) es aquel en el que X_1 y X_2 son cloro o bromo, preferiblemente, cloro e Y es cloro, y, más preferiblemente X_1 y X_2 e Y son cloros. El dicloruro de ácido S-(-)-clorosuccínico se puede preparar partiendo del ácido S-(-)-clorosuccínico con reacciones conocidas para obtener los cloruros de acilo.

En esta tercera configuración preferida, el agente reductor preferido es el borohidruro de sodio.

La carnitina sal interna en cambio se obtiene directamente a partir del producto de reducción de la reacción anterior exactamente del mismo modo que en los casos descritos con anterioridad.

En una cuarta configuración preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) es aquel en el cual X_1 y X_2 son grupos hidroxi y Y es el grupo mesiloxi. Dicho compuesto se puede preparar partiendo del ácido S-málico y del cloruro de metanosulfonilo con reacciones conocidas de funcionalización del hidroxiácido. El compuesto de fórmula (I) en el cual Y es el grupo tosiloxi se prepara del mismo modo.

En esta cuarta configuración preferida, el agente reductor es el diborano. La carnitina sal interna se obtiene entonces a partir del producto de reducción de la reacción anterior exactamente del mismo modo que en los casos descritos antes.

En una quinta configuración preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) es aquel en el cual X_1 y X_2 son grupos metoxi e Y es cloro. Dicho compuesto preferido se puede preparar tal como se ha descrito, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. (1952), 74, 3852-3856, partiendo del ácido S-(-)-clorosuccínico y del diazometano o bien con metanol y catálisis ácida, preferiblemente en presencia de agentes deshidratantes.

En esta quinta configuración preferida, el agente reductor preferido es un hidruro mixto como el borohidruro de litio o el litio y el hidruro de aluminio.

La carnitina sal interna se obtiene luego a partir del producto de reducción de la reacción anterior exactamente del mismo modo que en los casos descritos con anterioridad.

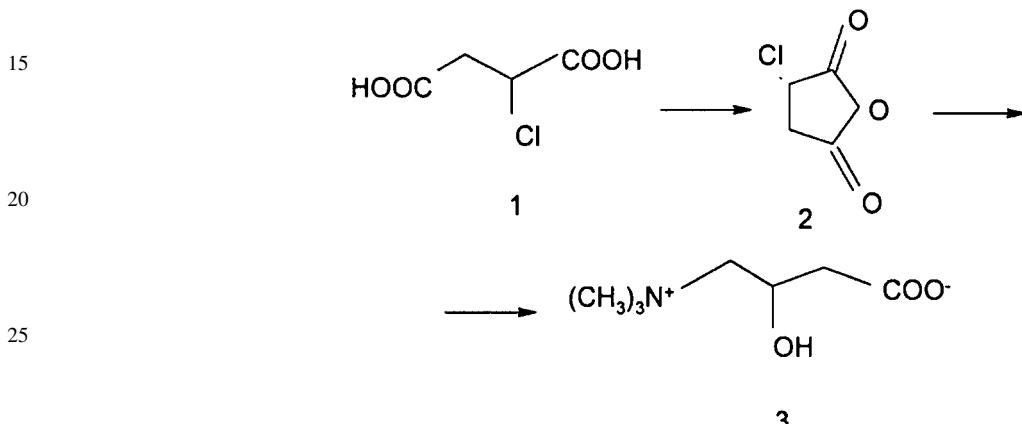
En una sexta configuración preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) es aquel en el cual X_1 y X_2 se eligen juntos y son un átomo de oxígeno e Y es el cloro.

Esta sexta configuración se describirá de un modo especialmente detallado, siendo la configuración preferida, que comprenda la transformación del ácido S-(-)-clorosuccínico en L-carnitina a través del anhídrido S-(-)-clorosuccínico.

Conforme a esta configuración, el proceso para la preparación de L-carnitina sal interna incluye las etapas siguientes:

- 5 a) transformación del ácido S-(-)-clorosuccínico en el correspondiente anhídrido S-(-)-clorosuccínico;
 b) reducción del anhídrido S-(-)-clorosuccínico con un hidruro mixto, en presencia de un disolvente, obteniendo un compuesto el cual, sin tener que ser aislado, se convierte directamente en L-carnitina sal interna mediante el tratamiento con un hidróxido alcalino y trimetilamina.

10 El diagrama de la reacción que ilustra este proceso es el siguiente:



Mejor método de llevar a cabo el proceso conforme a la invención

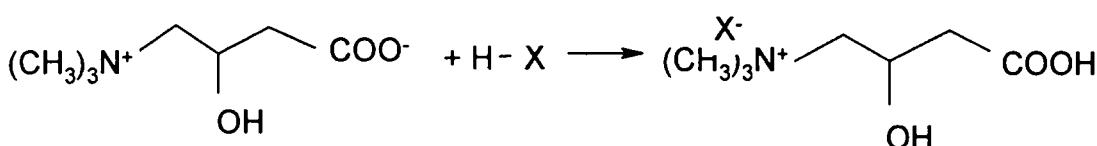
Preparación del anhídrido S-(-)-clorosuccínico

El anhídrido S-(-)-clorosuccínico, que se obtiene a partir del ácido S-(-)-clorosuccínico mediante la conversión del ácido bicarboxílico en un anhídrido, es un compuesto nuevo y por lo tanto la invención aquí descrita incluye dicho compuesto como un producto intermedio de la reacción en el proceso aquí descrito. La conversión se produce tratando el ácido S-(-)-clorosuccínico con un agente deshidratante, preferiblemente el cloruro de acetilo/ácido acético o anhídrido acético, a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y los 90°C.

La carnitina sal interna se obtiene en cambio a partir del anhídrido S-(-)-clorosuccínico por reducción con un hidruro mixto, preferiblemente NaBH₄, en un medio de reacción adecuado, como un solvente orgánico, preferiblemente aprotíco, por ejemplo, el tetrahidrofurano (THF), monoglima, diglima, dioxano, acetato de etilo o metilo (EtOAc o MeOAc) o bien una mezcla de los mismos, o por reacción del producto crudo así obtenido con hidróxido sódico acuoso y trimetilamina a unas temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y los 120°C, preferiblemente entre 60 y 100°C.

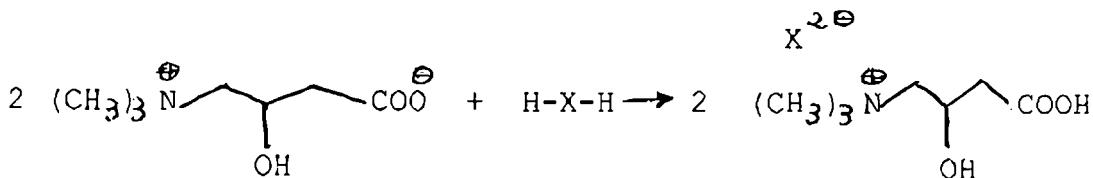
Los compuestos, hidrógeno(S)-2-clorosuccinato de 1-metilo, dicloruro de (S)-2-clorosuccinilo y el ácido (S)-metanosulfoniloxisuccínico son nuevos y se reivindican aquí como productos intermedios para el proceso conforme a la invención.

La L-carnitina sal interna puede mezclarse con un ácido, tal como se indica esquemáticamente a continuación:



65 donde X⁻ es, por ejemplo, un ión haluro (preferiblemente cloruro), un sulfato ácido, un sulfonato de metano o un fumarato ácido,

o bien



donde X^{2-} es el contraíon de un ácido bicarboxílico, como por ejemplo, un ión tartrato o un ión mucato.

15 Naturalmente, todas las salificaciones posibles con los contraíones adecuados son posibles, normalmente contraíones de ácidos no tóxicos, aceptados para fines farmacéuticos, alimentarios y de cría de ganado, y para los fines previstos para la L-carnitina y sus derivados, por ejemplo, las acilcarnitinas, los ésteres de carnitina y los ésteres de acilcarnitina.

20 Los ejemplos siguientes ilustran la invención que se describe a continuación.

Ejemplo 1

Anhídrido S-(-)-clorosuccínico

25 Una suspensión de 53 g (0,347 moles) de ácido S-(-)-clorosuccínico en 38 ml (0,40 moles) de anhídrido acético se agitaba a 70°C hasta que el sólido se disolvía completamente, después de lo cual el ácido acético y el exceso de anhídrido acético se destilaban al vacío. En este punto se podía recuperar el anhídrido S-(-)-clorosuccínico mediante filtración, después de un tratamiento con ciclohexano, o bien por destilación a 0,5 mm de Hg. En todos los casos se 30 obtenían rendimientos de alrededor de un 95% (= 44,4 g) (ee ≥ 99%).

Análisis elemental para: $C_4H_3ClO_3$

	C%	H%	Cl%
Calc.	35,72	2,25	26,36
Hallado	35,62	2,20	26,21

40 $[\alpha]D^{25} = -3,78^\circ$ (c=10, EtOAc)

⁴⁰ 1H NMR ($CDCl_3$, δ , p.p.m.): 3,21 (dd, $J=18,7$), 5,2, (1H, CHH -CO); 3,59 (dd, $J=18,7$), 9,0, (1H, CHH -CO); 4,86 (dd, $J=9,0, 5,2$, 1H, CH -Cl);

45 Ejemplo 2

Hidrógeno S-(-)-clorosuccinato de 1-metilo

50 A una solución de 6,00 g (0,0446 moles) de anhídrido (S)-clorosuccínico en 60 ml de $CHCl_3$, sin etanol, conservada a -65°C, se añadía lentamente una mezcla de 1,80 ml (0,0446 moles) de MeOH en 20 ml de $CHCl_3$. La solución se mantenía a la misma temperatura durante 1 hora y luego se dejaba que subiera a temperatura ambiente en 3 horas. Al cabo de otras 2 horas, la solución se lavaba con 10 ml de NaOH 1N, se secaba sobre sulfato sódico anhídrico y se evaporaba al vacío hasta sequedad. Después de la purificación en una columna cromatográfica, se obtenían 5,94 g (80%) del compuesto principal. H-NMR en $DMSO-d_6$: δ , 2,89 (1H, dd, $CHHCHCl$); 3,00 (1H, dd, $CHHCHCl$), 3,71 (3H, s, $COOCH_3$); 4,78 (1H, t, $CHCl$).

Ejemplo 3

60 *Dicloruro de S-(-)-clorosuccinilo*

Una suspensión de 10,00 g (0,0656 moles) de ácido (S)-clorosuccínico en 20,0 ml (0,274 moles) de cloruro de tionilo se refluía durante 1 hora. Después de enfriar, la solución se evaporaba al vacío hasta la sequedad. El residuo se destilaba a 90-93°C/10 mm Hg para obtener 12,56 g (85%) del compuesto principal. H-NMR en $DMSO-d_6$: δ , 3,50 (1H, dd, $CHHCHCl$); 3,60 (1H, dd, $CHHCHCl$), 5,20 (1H, t, $CHCl$).

Ejemplo 4

Ácido S-metano-sulfoniloxisuccínico

5 Una solución de 8,04 g (0,060 moles) de ácido (S)-málico y 9,2 ml (0,120 moles) de cloruro de metanosulfonilo en 60,0 ml de THF se refluyan durante 10 horas. Después de enfriar, la solución se evaporaba al vacío hasta la sequedad para obtener 12,60 g (99%) del compuesto principal. H-NMR en DMSO-d₆: δ, 2,41 (3H, s, CH₃SO₃), 2,90 (2H, m, CH₂), 5,47 (1H, t, CHOSO₂).

10

Ejemplo 5

(S)-clorosuccinato de dimetilo

15 A una solución de 7,04 g (0,046 moles) de ácido (S)-clorosuccínico en 60 ml de metanol se añadían 2,0 ml de H₂SO₄ concentrado. Después de 3 días a temperatura ambiente, la solución se evaporaba al vacío y el residuo se extraía con EtOAc. La solución se lavaba con una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y la fase orgánica se secaba en Na₂SO₄. Se obtenían 7,90 g (94%) del compuesto principal por evaporación. H-NMR en DMSO-d₆: δ, 3,00 (1H, dd, CHHCHCl); 3,12 (1H, dd, CHHCHCl), 3,61 (3H, s, COOCH₃), 3,71 (3H, s, COOCH₃), 4,77 (1H, t, CHCl).

20

Ejemplo 6

L-carnitina sal interna por reducción del ácido (S)-2-clorosuccínico

25

25 A una suspensión de 6,00 g (0,039 moles) de ácido (S)-clorosuccínico en 20 ml de THF anhidro mantenidos a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadían 58,5 ml (0,0585 moles) de una solución 1M de borano en THF en 2 horas. Al cabo de 20 horas a la misma temperatura, la mezcla se trataba con 5,5 ml de agua y se dejaba durante 3 horas a temperatura ambiente en continua agitación. Tras la adición de 11 ml de NaOH 6M, las fases se separaban. A la fase acuosa se añadían 7 ml de M₃N al 40% en agua y la solución se agitaba durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentraba al vacío y la solución resultante se llevaba a un pH 5 con un 37% de HCl. Por medio de la evaporación de esta solución se obtenía un sólido que se extraía con 30 ml de MeOH. La solución obtenida por filtración de la parte insoluble se evaporaba al vacío y se secaba. El producto crudo se purificaba en una columna de intercambio iónico (Amberlite IR 120 forma H⁺) por elución con un 2% de NH₄OH. Mediante la evaporación de las fracciones que contienen el producto puro, se obtenían 3,14 g (50%) de L-carnitina.

Ejemplo 7

40 *L-carnitina sal interna por reducción del hidrógeno (S)-2-clorosuccinato de 1-metilo*

40 A una suspensión de 6,50 g (0,039 moles) de (S)-2-clorosuccinato en 30 ml de DME anhidro que se mantiene a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadían 0,87 g (0,040 moles) de LiBH₄ al 95% en distintas dosis durante 2 horas. Al cabo de 20 horas a la misma temperatura, la mezcla se trataba tal como se ha descrito en el ejemplo 9 mencionado para obtener 3,45 g (55%) de L-carnitina.

Ejemplo 8

50 *L-carnitina sal interna por reducción del dicloruro de (S)-2-clorosuccinoilo*

50 A una solución de 7,39 g (0,039 moles) de dicloruro de (S)-2-clorosuccinoilo en 30 ml de DME anhidro que se mantienen a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadían 0,74 g (0,0195 moles) de NaBH₄ en distintas dosis durante 2 horas. Al cabo de 20 horas a la misma temperatura, la mezcla se trataba tal como se ha descrito en el ejemplo 9 mencionado para obtener 2,83 g (45%) de L-carnitina.

Ejemplo 9

60 *L-carnitina sal interna por reducción del ácido (S)-2-metanosulfoniloxisuccínico*

60 A una suspensión de 8,27 g (0,039 moles) de ácido (S)-metanosulfoniloxisuccínico en 30 ml de THF anhidro a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadían 58,5 ml (0,0585 moles) de una solución 1M de borano en THF durante 2 horas. Al cabo de 20 horas a la misma temperatura, la mezcla se trataba tal como se describe en el ejemplo 9 para obtener 2,51 g (40%) de L-carnitina.

Ejemplo 10

L-carnitina sal interna por reducción del (S)-2-clorosuccinato de dimetilo

5 A una suspensión de 7,04 g (0,039 moles) de (S)-2-clorosuccinato de dimetilo en 30 ml de DME anhidro que se encuentran a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadían 0,69 g (0,030 moles) de LiBH₄ al 95% en distintas dosis durante 2 horas. Al cabo de 20 horas a la misma temperatura, la mezcla se trataba tal como se ha descrito en el ejemplo 9 para obtener 3,32 g (53%) de L-carnitina.

10

Ejemplo 11

Anhídrido S-(-)-clorosuccínico

15 Una suspensión de 53 g (0,347 moles) de ácido S-(-)-clorosuccínico en 38 ml (0,40 moles) de anhídrido acético se agitaba a 70°C hasta que el sólido se había disuelto completamente, después de lo cual, el ácido acético y el anhídrido acético en exceso se destilaban al vacío. En este punto, el anhídrido S-(-)-clorosuccínico se podía recubrir por filtración después del tratamiento con ciclohexano o por destilación a 0,5 mm Hg. Se obtenían rendimientos de alrededor del 95% (=44,4 g) en todos los casos (ee ≥ 99%).

20

Análisis elemental para: C₄H₃ClO₃

	C%	H%	Cl%
Calc.	35,72	2,25	26,36
Hallado	35,62	2,20	26,21

[α]D²⁵ = -3,78° (c=10, EtOAc)

30 ¹H NMR(CDCl₃, p.p.m.): 4,86 (dd, J=9,0 Hz, 5,2 Hz, 1H, CH-Cl); 3,59 (dd, J=18,7 Hz, 9,0 Hz, 1H, CHH-CO); 3,21 (dd, J=18,7 Hz, 5,2 Hz, 1H, CHH-CO);

L-carnitina sal interna

35

A una suspensión agitada vigorosamente de 6,13 g (0,162 moles) de NaBH₄ en 18 ml de THF anhidro, a 0°C, se añadían 43,4 g (0,323 moles) de anhídrido S-(-)-clorosuccínico en 90 ml de THF anhidro. La suspensión/suspensión se agitaba durante 8 horas a esa temperatura, luego se templaba con agua, se agitaba durante una hora y a continuación se añadía con NaOH 4N en dos partes, la primera para ajustar la suspensión a un pH de 7,5 y la segunda, después de evaporar al vacío el solvente orgánico, para asegurar la adición total de 0,484 moles de NaOH (en total, 121 ml). A dicha solución se añadían 51 ml (0,337 moles) de una solución acuosa de Me₃N al 40%, y la totalidad se transfería a un recipiente cerrado y se dejaba a 70°C durante 16 horas. Al final de la reacción, se eliminaba la trimetilamina residual mediante una evaporación al vacío y luego se añadían 80,75 ml (0,323 moles) de HCl 4N. La solución, que contiene L-carnitina sal interna, junto con aproximadamente un 8% de impurezas (principalmente ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroxicrotónico, D-carnitina) y cloruro sódico, se desalinizaba mediante electrodialisis y luego se secaba al vacío. Se obtenían 38,5 g de un producto crudo que se cristalizaba con alcohol isobutílico para dar 31,4 g (60,4%) de L-carnitina pura sal interna. (ee ≥ 99,6%).

Análisis elemental para: C₇H₁₅NO₃

	C%	H%	Cl%
Calc.	52,16	9,38	8,69
Hallado	52,00	9,44	8,59

55

[α]D²⁵ = -31,1° (c=1.0, H₂O)

¹H NMR (D₂O, δ, p.p.m.): 4,57 (m, 1H, CH-O); 3,41 (d, 2H, CH₂-COO); 3,24 (S, 9h, (CH₃)₃-N); 2,45 (d, 2H, CH₂-N).

60

Cloruro de L-carnitina

65 La reacción se repetía exactamente tal como se ha descrito antes, excepto que al final de la reacción en un recipiente cerrado, se efectuaba un secado al vacío del contenido después de su enfriamiento. El residuo se extraía con 53,5 ml (0,646 moles) de HCl al 37% y se secaba de nuevo al vacío. El residuo se extraía dos veces con etanol; la primera vez con 200 ml y la segunda vez con 60 ml, ajustando/filtrando dos veces. Las soluciones de etanol acumuladas se concentraban al vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 ml, al cual se añadían 600 ml de acetona para

ES 2 277 838 T3

5 precipitar el cloruro de L-carnitina. Después de una noche a temperatura ambiente el sólido se filtraba para dar 47,8 g de cloruro de L-carnitina crudo. Se obtenían 38,5 g (60,4%) de cloruro de L-carnitina crudo por cristalización con isopropanol (ee ≥ 99,6%).

10 5 Análisis elemental para: $C_7H_{16}ClNO_3$

	C%	H%	Cl%	N%
Calc.	42,54	8,16	17,94	7,09
Hallado	42,40	8,12	18,00	7,05

15 10 $[\alpha]D^{25} = -23,0^\circ$ (c=0,86, H_2O)

15 15 1H NMR (CD_3OD , p.p.m.): 4,58 (m, 1H, CH-O); 3,48 (m, 2H, CH_2 -N); 3,27 (s, $(CH_3)_3$ -N); 2,56 (d, $J=6, 7$ Hz, 2H, CH_2 -COOH).

20

25

30

35

40

45

50

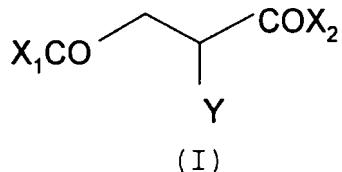
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna, que comprende la reducción con diborano del grupo COX_2 de un compuesto de fórmula (I)



15

donde

X_1 y X_2 son grupos hidroxi:

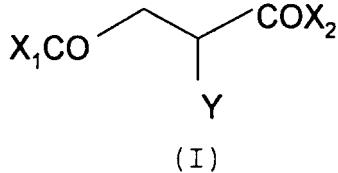
20

È escluso,

y dicha reducción se lleva a cabo a -15 °C, y el posterior tratamiento con una base y luego con trimetilamina.

25

2. Un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna, que comprende la reducción con borohidruro de litio del grupo COX_2 de un compuesto de fórmula (I)



donde

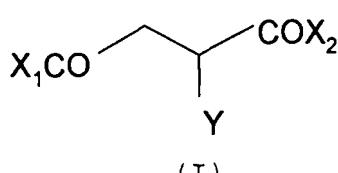
X_1 es hidroxi y X_2 es C_1 - C_4 -alcoxi o fenoxy;

Yes chloro-

y dicha reducción se lleva a cabo a -15°C , y el posterior tratamiento con una base y luego con trimetilamina.

45

3. Un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna, que comprende la reducción con borohidruro de sodio del grupo COX_2 de un compuesto de fórmula (I)



55

donde

60

X_1 y X_2 son cloro o bromo;

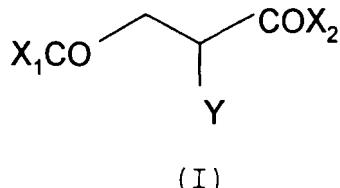
Yes cloro;

67

y dicha reducción se lleva a cabo a -15°C, y el posterior tratamiento con una base y luego con trimetilamina.

4. Un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna, que comprende la reducción con díborano del grupo COX_2 de un compuesto de fórmula (I)

5



10

15 donde

X_1 y X_2 son grupos hidroxi;

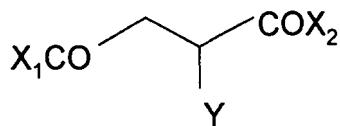
20 Y es el grupo mesiloxi o tosiloxi;

25 y dicha reducción se lleva a cabo a -15°C , y el posterior tratamiento con una base y luego con trimetilamina.

5. Un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna, que comprende la reducción con un hidruro mixto del grupo COX_2 de un compuesto de fórmula (I)

25

30



(I)

35

donde

X_1 y X_2 son $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcoxi o fenoxi;

40 Y es cloro;

y dicha reducción se lleva a cabo a -15°C , y el posterior tratamiento con una base y luego con trimetilamina.

45 6. Un proceso conforme a la reivindicación 5, en la cual dicho hidruro mixto se selecciona del borohidruro de litio y del hidruro de litio y aluminio.

7. (S)-clorosuccinato 1-metílico de hidrógeno.

50 8. Uso de (S)-2-clorosuccinato 1-metílico de hidrógeno como un producto intermedio en el proceso conforme a la reivindicación 2.

9. Dicloruro de (S)-2-clorosuccinato.

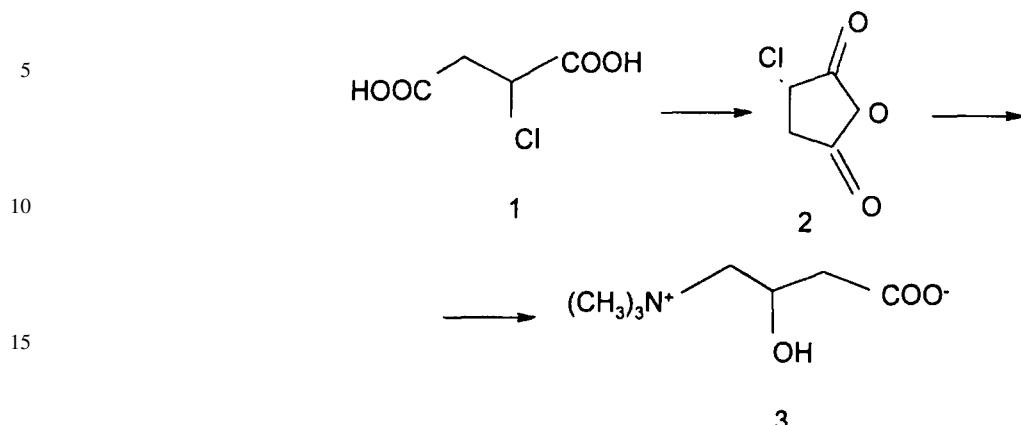
55 10. Uso del dicloruro de (S)-2-clorosuccinato como un producto intermedio en el proceso conforme a la reivindicación 3.

11. Uso del ácido (S)-metanosulfoniloxisuccínico como un producto intermedio en el proceso conforme a la reivindicación 4.

60

65

12. Un proceso para la preparación de L-carnitina sal interna conforme al diagrama de reacción siguiente:



Que comprende las etapas siguientes:

- transformación del ácido S-(-)clorosuccínico en el correspondiente anhídrido S-(-)-clorosuccínico;
- reducción del anhídrido S-(-)-clorosuccínico con NaBH_4 , en presencia de un disolvente, obteniendo un compuesto, el cual sin ser aislado se convierte directamente en L-carnitina sal interna mediante su tratamiento con agua, luego con un hidróxido alcalino y con trimetilamina.

13. Un proceso conforme a la reivindicación 12, en el cual la transformación en la etapa a) se produce con un agente deshidratante.

14. Un proceso conforme a la reivindicación 13, en el cual dicho agente hidratante se selecciona del grupo formado por cloruro de acetilo/ácido acético y anhídrido acético, a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y 90°C.

15. Un proceso conforme a la reivindicación 12, en el cual, en la etapa b), el disolvente es un disolvente orgánico aprótico o una mezcla de disolventes orgánicos.

16. Un proceso conforme a la reivindicación 15, en el cual, dicho disolvente aprótico se elige del grupo formado por el tetrahidrofurano, monoglima, diglima, dioxano, acetato de etilo.

17. Anhídrido S-(-)-clorosuccínico.

18. Uso del anhídrido S-(-)-clorosuccínico como un producto intermedio en el proceso de las reivindicaciones 12-16.

19. Un proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-6 ó 12-16, en el cual la L-carnitina sal interna se transforma posteriormente en una de sus sales.

20. Un proceso conforme a la reivindicación 19, en el cual dicha sal es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.