



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102000900820641
Data Deposito	10/02/2000
Data Pubblicazione	10/08/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI R-(-)- CARNITINA A PARTIRE DA ACIDO S-(-)-CLOROSUCCINICO O DA UN SUO DERIVATO.

La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di R-(-)-carnitina (L-(-)-carnitina o R-(-)-3-idrossi-4-(trimetilammonio) butanoato), di seguito chiamata, per brevità, L-carnitina, a partire dall'acido S-(-)-clorosuccinico o da un suo
5 derivato.

Come noto, la carnitina possiede un atomo di carbonio asimmetrico e l'enantiomero L-carnitina è l'isomero presente negli organismi viventi, dove è essenziale per il metabolismo degli acidi grassi e funziona attivamente nel trasporto degli stessi attraverso le
10 membrane mitocondriali. Per questa ragione, la L-carnitina, oltre ad essere un farmaco salvavita per coloro che soffrono di una sua carenza di origine genetica ed essere utilizzata nei casi di una sua deficienza temporanea, quale, ad esempio, quella che si ha dopo emodialisi (US 4,272,549, Sigma-Tau), riveste un ruolo importante
15 nel metabolismo energetico ed è considerata un prodotto naturale e non tossico in grado di migliorare la funzionalità cardiaca. Viene quindi utilizzata come farmaco di supporto nel trattamento di diverse malattie cardiache quali ischemia, angina pectoris, aritmie, etc. (US 4,649,159 e US 4,656,191 Sigma-Tau). La L-carnitina e
20 derivati semplici della stessa, hanno trovato inoltre significative applicazioni come ipolipidemizzanti, anticonvulsivanti e conservanti di emoderivati. Recentemente un suo derivato, la propionil-L-carnitina (Dromos®), è uscito sul mercato italiano per la cura della "claudicatio intermittens" (US 4,343,816, US 4,968,719, EP 0 793
25 962, Sigma-Tau).

E' in grande crescita anche l'utilizzo della L-carnitina come integratore alimentare nel campo dei cosiddetti "health foods" o "nutraceuticals".

Tutto questo spiega perché la L-carnitina venga prodotta industrialmente in grande quantità e spiega anche come siano stati numerosi i tentativi per migliorare la sintesi industriale della stessa in termini di costo del prodotto.

Da un punto di vista generale, le vie di sintesi percorribili per arrivare alla L-carnitina sono essenzialmente tre.

La prima, partendo da composti non chirali o racemici, passa attraverso intermedi racemici, a livello di uno dei quali avviene la separazione dell'enantiomero utile, con metodi noti agli esperti nell'arte. Questa via, sebbene possa contare su materiali di partenza di costo relativamente basso, ad esempio la carnitinammide racemica (US 4,254,053, Sigma-Tau); il 2,3-dicloro-1-propanolo racemico (N. Kasai e K. Sakaguchi, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1211); l'acido 3-butenoico (D. Bianchi, W. Cabri, P. Cesti, F. Francalanci, M. Ricci, J. Org. Chem., 1988, 53, 104); il 3-cloro-2-idrossi-trimetilammonio cloruro racemico (R. Voeffray, J.C. Perlberger, L. Tenud e J. Gosteli, Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 2058); la epicloridrina racemica (H. Löster e D.M. Müller, Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig Math.-Naturwiss. R. 1985, 34, 212); il dichetene (L. Tenud, Lonza, DE 2.542.196, DE 2.542.227 e DE 2.518.813), ha il grave inconveniente di comportare, nel momento in cui si vuole isolare da una miscela racemica l'enantiomero utile, la perdita

teorica di almeno il 50% del prodotto sul quale si opera la separazione suddetta. In pratica poi le rese, in questo passaggio, sono notevolmente inferiori (US 4,254,053, Sigma-Tau) e c'è l'inconveniente di dover recuperare il composto chirale usato per la
5 separazione del racemo.

La seconda via, partendo sempre da composti non chirali, "crea" il centro chirale della configurazione voluta, operando un passaggio in ambiente chirale, vuoi ad opera di un catalizzatore (H.C. Kolb, Y.L. Bennani e K.B., Sharpless, Tetrahedron: Asymmetry,
10 1993, 4, 133; H. Takeda, S. Hosokawa, M. Aburatani e K. Achiwa, Synlett, 1991, 193; M. Kitamura, T. Ohkuma, H. Takaya e R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 1555), vuoi ad opera di un enzima (US 4,707,936, Lonza). Questa via soffre dell'alto prezzo dei catalizzatori e del fatto che, nel momento in cui si crea il centro chirale per via
15 catalitica, non si riesce normalmente ad avere l'enantiomero puro, ma si ottengono miscele, con eccessi enantiomerici variabili dell'isomero utile, con tutte le conseguenti difficoltà di separare due sostanze con caratteristiche chimico-fisiche uguali. Nel caso dell'utilizzo di microorganismi in reattori a ciclo continuo, la
20 trasformazione dei prodotti di partenza nei prodotti finali non è mai completa e il prodotto finale deve essere purificato scrupolosamente da tutte le impurezze organiche di origine cellulare, pericolose in quanto potenziali allergeni.

La terza via prevede l'utilizzo di un prodotto di partenza
25 chirale, che viene trasformato nella L-carnitina attraverso una serie

di reazioni che, se interessano il centro chirale, devono essere stereospecifiche, il che vuol dire che la stereochimica di detto centro deve essere mantenuta o invertita completamente durante la reazione, cosa non sempre facile da ottenere. Se il passaggio
5 sintetico non interessa invece il centro chirale, l'eccesso enantiomerico (ee) del prodotto di arrivo deve essere uguale, o molto vicino, a quello del prodotto di partenza, il che vuol dire che si debbono accuratamente evitare condizioni di reazione "racemizzanti". Un altro problema di questa via è il costo dei prodotti
10 di partenza chirali, normalmente molto più alto di quello dei prodotti non chirali. Queste difficoltà hanno fatto sì che nessuno dei diversi procedimenti a partire da prodotti chirali quali, ad es., la R-(-)-epicloridrina (M.M. Kabat, A.R. Daniewski e W. Burger, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 2663); il D-galattono-1,4-lattone (M. Bols, I.
15 Lundt e C. Pedersen, *Tetrahedron*, 1992, 48, 319); l'acido R-(-)-malico (F.B. Bellamy, M. Bondoux, P. Dodey, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7323); l'acido R-(+)-4-cloro-3-idrossibutirrico (C.H. Wong, D.G. Drueckhammer e N.M. Sweers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4028; D. Seebach, F. Giovannini e B. Lamatsch, *Helv. Chim. Acta*,
20 1985, 68, 958; E. Santaniello, R. Casati e F. Milani, *J. Chem. Res., Synop.*, 1984, 132; B. Zhou, A.S. Gopalan, F.V. Middlesworth, W.R. Shieh e C.H. Sih; *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 5925); la 4-idrossi-L-prolina (P. Renaud e D. Seebach, *Synthesis*, 1986, 424); il (-)- β -pinene (R. Pellegata, I. Dosi, M. Villa, G. Lesma e G. Palmisano,
25 *Tetrahedron*, 1985, 41, 5607); l'acido L-ascorbico o l'arabinosio (K.

Bock, I, Lundt e C. Pederson; Acta Chem. Scand., Ser. B, 1983, 37, 341); il D-mannitolo (M. Fiorini e C. Valentini, Anic, EP 0 060 595), sia stato finora utilizzato per la produzione industriale di L-carnitina.

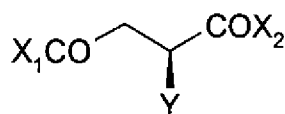
5 Un caso a parte è costituito dal brevetto italiano n. 01256705 della Sigma-Tau, che può essere considerato una combinazione della prima e della terza via. Viene infatti descritta la preparazione della L-carnitina a partire dalla D-(+)-carnitina, ottenuta come materiale di scarto del processo di preparazione della L-(-)-carnitina per
10 risoluzione della carnitinammide miscela racemica, per mezzo dell'acido canforico (US 4,254,053, Sigma-Tau).

I riferimenti bibliografici e brevettuali sopra riportati, danno solo un'idea della mole di lavoro fatta per trovare una sintesi economicamente vantaggiosa della L-carnitina. Sta di fatto che i soli
15 due procedimenti risultati industrialmente ed economicamente validi, sono quelli utilizzati dai due maggiori produttori di L-carnitina, Sigma-Tau e Lonza, descritti nei due brevetti sopra citati, US 4,254,053 e US 4,708,936, che risalgono rispettivamente al 1978 e al 1987.

20 È stato ora trovato un procedimento che parte da un prodotto chirale e risolve tutti i problemi della "terza via", vale a dire quello del costo del prodotto di partenza e quelli della stereo- e regiospecificità delle reazioni necessarie per passare dall'acido S-(-)-clorosuccinico alla L-carnitina. La L-carnitina che si ottiene è infatti
25 particolarmente pura, con una percentuale di D-carnitina $\leq 0.2\%$.

Pertanto è un oggetto della presente invenzione un procedimento per la preparazione di L-carnitina sale interno che comprende la trasformazione di acido S-(-)-clorosuccinico o di un suo derivato in L-carnitina attraverso il trattamento del composto di partenza con un adeguato agente riducente.

In particolare, la presente invenzione si riferisce a un procedimento per la preparazione di L-carnitina sale interno che comprende la riduzione con un adeguato agente riducente di un composto di formula (I)



(I)

dove:

X₁ e X₂, che possono essere uguali o diversi fra loro, sono idrossi, C₁-C₄ alcossi, fenossi, alogeno;

Y è alogeno, il gruppo mesilossi o tosilossi:

e successivo trattamento con una base e quindi con trimetilammina.

Esempi di gruppo C₁-C₄ alcossi sono metossi, etossi, propossi, isopropossi, butossi, isobutossi, ter-butossi. Sono preferiti i gruppi metossi ed etossi. Esempi di alogeno sono cloro, bromo, iodio. È preferito il cloro.

La riduzione del composto di formula (I) è condotta con un adeguato agente riducente, che può essere scelto tra quelli

disponibili dal tecnico di media esperienza ricorrendo alla propria conoscenza generale del settore. Agenti riducenti particolarmente adatti a condurre il procedimento secondo la presente invenzione sono gli idruri. Esempi di idruro sono diborano, idruri misti, quali
5 idruro di litio e alluminio, litio o sodio boroidruro. La scelta dell'adeguato agente riducente sarà fatta in considerazione del composto di formula (I) da trattare. Tale scelta è fatta dal tecnico medio del settore, ricorrendo alle sue conoscenze generali e non sono necessarie ulteriori spiegazioni.

10 Il procedimento secondo la presente invenzione è condotto in un adeguato mezzo di reazione, quale un solvente organico, preferibilmente aprotico, ad esempio, tetraidrofurano (THF), diossano, glicole etilenico dimetiletere (DME) o 2-metossietil etere (Diglime).

15 La temperatura di reazione, le concentrazioni dei reattivi e ogni altro parametro utile per determinare le condizioni di reazione sono ricavabili dai normali manuali di chimica organica.

In un prima realizzazione dell'invenzione, il composto di formula (I) è l'acido S-(-)-clorosuccinico (X_1 e X_2 sono idrossi e Y è
20 cloro). Detto acido può essere preparato con buone rese e con reazione stereospecifica, ad es., dall'acido L-aspartico (acido S-(+)-aspartico) (J.A. Frick, J.B. Klassen, A. Bathe, J.M. Abramson e H. Rapoport, Synthesis, 1992, 7, 621 e letteratura ivi riportata), oppure è acquistabile sul mercato a basso prezzo.

25 In questa prima realizzazione, l'agente riducente è diborano.

La carnitina sale interno viene quindi ottenuta dal prodotto di riduzione dell'acido S-(-)-clorosuccinico, senza isolamento di alcun prodotto intermedio, per trattamento con una base, quale sodio idrossido, e trimetilammina acquosi. La temperatura di reazione non
5 è critica e può essere convenientemente scelta in funzione del mezzo di reazione scelto, le concentrazioni dei reagenti, e ogni altro parametro utile per il buon andamento della reazione. Ad esempio, la reazione può essere condotta a temperatura ambiente, ma anche temperature superiori possono essere utilizzate compatibilmente con
10 le condizioni di reazione.

In un seconda realizzazione dell'invenzione, il composto di formula (I) è quello in cui X_1 è idrossi, X_2 è metossi, Y è alogeno, preferibilmente cloro. Questo composto preferito può essere preparato, ad esempio, a partire dall'acido S-(-)-clorosuccinico, visto
15 sopra, via trasformazione attraverso la corrispondente anidride. L'anidride S-(-)-clorosuccinica è stata descritta per la prima volta nella domanda di brevetto RM99A000310, a nome della stessa richiedente, depositata il 18 maggio 1999 e qui incorporata per riferimento nella sua interezza. La preparazione di detta anidride è
20 data in dettaglio di seguito, nella Preparazione 1. Differenti acidi succinici 2-alogeno-sostituiti sono preparati con metodi noti.

La conversione dell'acido S-(-)-clorosuccinico nella corrispondente anidride avviene trattando l'acido con un agente disidratante, preferibilmente con acetile cloruro/acido acetico o con
25 anidride acetica, ad una temperatura compresa tra la temperatura

ambiente e i 90 °C. Sono possibili altri modi di conversione, con altri reattivi, mezzi e condizioni di reazione, che il tecnico esperto può dedurre dalle proprie conoscenze generali. L'anidride S-(-)-clorosuccinica così ottenuta, viene trattata con una opportuna
5 quantità di metanolo a dare il composto di formula (I) in oggetto. Si possono ottenere composti di formula (I), secondo varianti di questa seconda realizzazione dell'invenzione, nei quali X₂ è uno dei significati previsti di alcossi o fenossi, utilizzando l'opportuno alcool o fenolo nel trattamento dell'anidride di partenza.

10 In questa seconda realizzazione, l'agente riducente è un idruro misto, quale litio boroidruro o idruro di litio e alluminio.

La carnitina sale interno viene a sua volta direttamente ottenuta dal prodotto di riduzione dell'1-metil idrogeno (S)-2-clorosuccinato senza isolamento di alcun prodotto intermedio, con
15 sodio idrossido e trimetilammina acquosi, analogamente a quanto descritto per la prima realizzazione dell'invenzione.

In una terza realizzazione dell'invenzione, il composto di formula (I) è quello in cui X₁ e X₂ sono un alogeno, preferibilmente cloro, Y è un alogeno, preferibilmente cloro, più preferibilmente X₁ e
20 X₂ e Y sono cloro. Il dicloruro dell'acido S-(-)-clorosuccinico può essere preparato a partire dall'acido S-(-)-clorosuccinico con note reazioni di ottenimento di cloruri acilici. In maniera analoga, possono essere preparati gli altri alogeno-derivati previsti nell'invenzione.

In questa terza realizzazione, l'agente riducente preferito è il boroidruro di sodio.

La carnitina sale interno viene a sua volta direttamente ottenuta dal prodotto di riduzione della reazione precedente in
5 maniera del tutto analoga ai casi sopra descritti.

In un quarta realizzazione dell'invenzione, il composto di formula (I) è quello in cui X_1 e X_2 sono idrossi, Y è il gruppo mesilossi. Detto composto può essere preparato a partire dall'acido S-malico e metansulfonilcloruro con note reazioni di
10 funzionalizzazione di idrossiacidi. In modo analogo, si prepara il composto di formula (I) dove Y è tosilossi.

In questa quarta realizzazione, l'agente riducente è diborano. La carnitina sale interno viene quindi ottenuta dal prodotto di riduzione della reazione precedente in maniera del tutto analoga ai
15 casi sopra descritti.

In un quinta realizzazione dell'invenzione, il composto di formula (I) è quello in cui X_1 e X_2 sono metossi, Y è un alogeno, preferibilmente cloro. Detto composto preferito può essere preparato come descritto, ad esempio in J. Am. Chem. Soc. (1952), 74, 3852-
20 3856, a partire dall'acido S-(-)-clorosuccinico e diazometano o con metanolo e catalisi acida, preferibilmente in presenza di disidratanti.

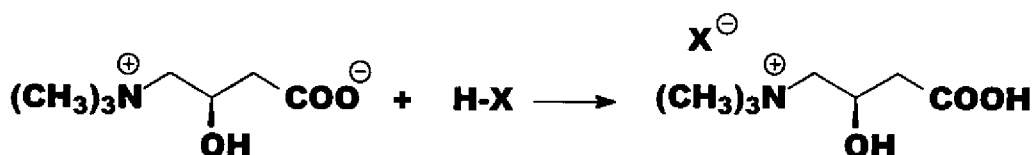
In questa quinta realizzazione, l'agente riducente preferito è un idruro misto, quale litio boroidruro o idruro di litio e alluminio.

La carnitina sale interno viene quindi ottenuta dal prodotto di riduzione della reazione precedente in maniera del tutto analoga ai casi sopra descritti.

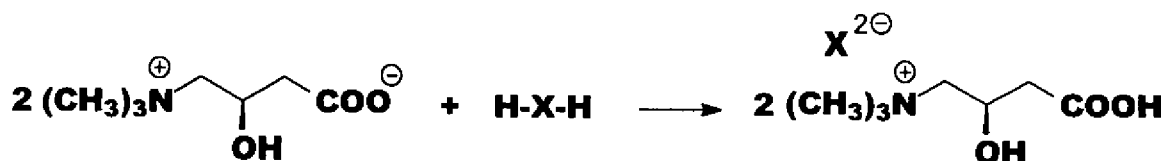
I composti 1-metil idrogeno (S)-2-clorosuccinato, (S)-2-clorosuccinoildicloruro, acido (S)-metansulfonilossisuccinico sono nuovi e sono qui rivendicati come intermedi per il processo secondo la presente invenzione.

La L-carnitina sale interno può essere salificata con un acido, come schematizzato di seguito:

10



dove X^{\ominus} è, ad es., uno ione alogenuro (preferibilmente cloruro), un solfato acido, un metansolfonato o un fumarato acido, oppure



dove $\text{X}^{2\ominus}$ è il controione di un acido bicarbossilico come, ad es., lo ione tartrato o lo ione mucato.

Naturalmente sono possibili tutte le salificazioni con i controioni adeguati, normalmente controioni di acidi non tossici, accettati per gli usi farmaceutici, alimentari, zootecnici e per gli usi previsti per la L-carnitina e suoi derivati, ad esempio acil carnitine, esteri di carnitina ed esteri di acil carnitina.

I seguenti esempi e preparazioni illustrano ulteriormente la presente invenzione.

PREPARAZIONE 1

Anidride S-(-)-clorosuccinica

Una sospensione di 53 g (0,347 moli) di acido S-(-)-clorosuccinico in 38 mL (0,40 moli) di anidride acetica, venne tenuta sotto agitazione a 70 °C fino a completa dissoluzione del solido e quindi l'acido acetico e l'eccesso di anidride acetica vennero distillati sotto vuoto. A questo punto l'anidride S-(-)-clorosuccinica poté essere recuperata per filtrazione, dopo trattamento con cicloesano, oppure per distillazione a 0,5 mmHg. In tutti i casi si ottennero rese intorno al 95% (= 44,4 g) (ee ≥ 99%).

Analisi Elementare per: C₄ H₃ Cl O₃

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

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

¹H NMR (CDCl₃, 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).

PREPARAZIONE 2

1-Metil idrogeno (S)-2-clorosuccinato

Ad una soluzione di 6,00 g (0,0446 moli) di anidride (S)-clorosuccinica in 60 mL di CHCl_3 , senza etanolo, mantenuta a -65
5 C, è stata aggiunta lentamente una miscela di 1,80 mL (0,0446 moli) di MeOH in 20 mL di CHCl_3 . La soluzione è stata mantenuta alla stessa temperatura per 1h e poi lasciata salire a temperatura ambiente in 3h. Dopo altre 2h la soluzione è stata lavata con 10 mL di NaOH 1N, seccata su sodio solfato anidro ed evaporata a secco
10 sotto vuoto. Dopo purificazione per cromatografia su colonna sono stati ottenuti 5,94 g (80%) del composto del titolo. $^1\text{H-NMR}$ in 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).

PREPARAZIONE 3

15 (S)-2-clorosuccinoildicloruro

Una sospensione di 10,00 g (0,0656 moli) di acido (S)-clorosuccinico in 20,0 mL (0,274 moli) di tionile cloruro è stata scaldata a ricadere per 1 ora. Dopo raffreddamento, la soluzione è stata evaporata a secco sotto vuoto. Il residuo è stato distillato a 90-
20 93 C/10 mmHg per ottenere 12,56 g (85%) del composto del titolo. $^1\text{H-NMR}$ in DMSO- d_6 : δ 3,50 (1H, dd, CHHCHCl), 3,60 (1H, dd, CHHCHCl), 5,20 (1H, t, CHCl).

PREPARAZIONE 4Acido (S)-metansulfonilossisuccinico

Una soluzione di 8,04 g (0,060 moli) di acido (S)-malico e 9,2 mL (0,120 moli) di metansulfonilcloruro in 60,0 mL di THF è stata
5 scaldata a ricadere per 10 ore. Dopo raffreddamento, la soluzione è stata evaporata a secco sotto vuoto per ottenere 12,60 g (99%) del composto del titolo. ¹H-NMR in DMSO-d₆: δ 2,41 (3H, s, CH₃SO₃), 2,90 (2H, m, CH₂), 5,47 (1H, t, CHOSO₂).

PREPARAZIONE 510 Dimetil (S)-clorosuccinato

Ad una soluzione di 7,04 g (0,046 moli) di acido (S)-clorosuccinico in 60 mL di metanolo sono stati aggiunti 2,0 mL di H₂SO₄ conc. Dopo 3 giorni a temperatura ambiente, la soluzione è stata evaporata sotto vuoto e il residuo ripreso con EtOAc. La
15 soluzione è stata lavata con una soluzione acquosa al 5% di NaHCO₃ e la fase organica è stata seccata su Na₂SO₄. Per evaporazione sono stati ottenuti 7,90 g (94%) del composto del titolo. ¹H-NMR in 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

ESEMPIO 1L-carnitina sale interno per riduzione di acido (S)-2-clorosuccinico

Ad una sospensione di 6,00 g (0,039 moli) di acido (S)-clorosuccinico in 20 mL di THF anidro mantenuta a -15 C sotto azoto, sono stati aggiunti, in 2 ore, 58,5 mL (0,0585 moli) di una
25 soluzione 1M di borano in THF. Dopo 20 ore alla stessa temperatura

la miscela è stata trattata con 5,5 mL di acqua e la miscela lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo l'aggiunta di 11 mL di NaOH 6M, sono state separate le fasi. Alla fase acquosa sono stati aggiunti 7 mL di Me₃N al 40% in acqua e la soluzione
5 lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione è stata concentrata sotto vuoto e la soluzione risultante portata a pH 5 con HCl 37%. Per evaporazione di questa soluzione, è stato ottenuto un solido che è stato ripreso con 30 ml di MeOH. La
10 soluzione ottenuta per filtrazione dell'insolubile è stata evaporata a secco sotto vuoto. Il grezzo è stato purificato su colonna a scambio ionico (Amberlite IR 120 forma H⁺) mediante eluizione con NH₄OH al 2%. Per evaporazione delle frazioni contenenti il prodotto puro, si sono ottenuti 3,14 g (50%) di L-carnitina.

ESEMPIO 2

15 L-carnitina sale interno per riduzione di 1-metil idrogeno (S)-2-clorosuccinato

Ad una sospensione di 6,50 g (0,039 moli) di 1-metil idrogeno (S)-2-clorosuccinato in 30 mL di DME anidro mantenuta a -15 C sotto azoto, sono stati aggiunti in porzioni, in 2 ore, 0,87g (0,040
20 moli) di LiBH₄ al 95%. Dopo 20 ore alla stessa temperatura la miscela è stata trattata come descritto nell'esempio sopra riportato per ottenere 3,45 g (55%) di L-carnitina.

ESEMPIO 3

L-carnitina sale interno per riduzione di (S)-2-clorosuccinoil dicloruro

5 Ad una soluzione di 7,39 g (0,039 moli) di (S)-2-clorosuccinoildicloruro in 30 mL di DME anidro mantenuta a -15 C sotto azoto, sono stati aggiunti in porzioni, in 2 ore, 0,74 g (0,0195 moli) di NaBH₄. Dopo 20 ore alla stessa temperatura la miscela è stata trattata come descritto nell'esempio 1, per ottenere 2,83 g
10 (45%) di L-carnitina.

ESEMPIO 4

L-carnitina sale interno per riduzione di acido (S)-2-metansulfonilossisuccinico

Ad una sospensione di 8,27 g (0,039 moli) di acido (S)-
15 metansulfonilossisuccinico in 30 mL di THF anidro mantenuta a -15 C sotto azoto, sono stati aggiunti, in 2 ore, 58,5 mL (0,0585 moli) di una soluzione 1M di borano in THF. Dopo 20 ore alla stessa temperatura la miscela è stata trattata come descritto nell'esempio 1, per ottenere 2,51 g (40%) di L-carnitina.

20

ESEMPIO 5

L-carnitina sale interno per riduzione di dimetil (S)-2-clorosuccinato

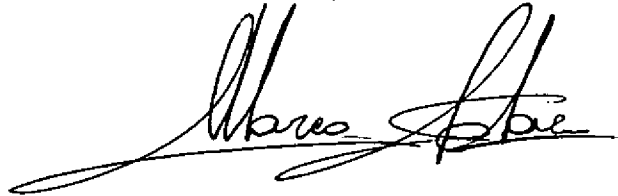
Ad una sospensione di 7,04 g (0,039 moli) di dimetil (S)-2-clorosuccinato in 30 mL di DME anidro mantenuta a -15 C sotto azoto, sono stati aggiunti in porzioni, in 2 ore, 0,69 g (0,030 moli) di
25 LiBH₄ al 95%. Dopo 20 ore alla stessa temperatura la miscela è stata

trattata come descritto nell'esempio 1, per ottenere 3,32 g (53%) di
L-carnitina.

Pomezia, li 10.02.2000

5

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marco Sae', written over a horizontal line.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui, nel composto di formula (I), X_1 e X_2 sono cloro, Y è cloro, e la riduzione è condotta con un sodio boroidruro.
6. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui, nel composto di formula (I), X_1 e X_2 sono idrossi, Y è il gruppo mesilossi, e la riduzione è condotta con diborano.
7. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui, nel composto di formula (I), X_1 e X_2 sono metossi, Y è cloro, e la riduzione è condotta con un idruro misto.
8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, in cui la riduzione è condotta con litio boroidruro oppure con idruro di litio e alluminio.
9. 1-metil idrogeno (S)-2-clorosuccinato come intermedio nel procedimento delle rivendicazioni 1 o 3.
10. (S)-2-clorosuccinoildicloruro come intermedio nel procedimento delle rivendicazioni 1 o 5.
11. Acido (S)-metansulfonilossisuccinico come intermedio nel procedimento delle rivendicazioni 1 o 6.

Pomezia, li 10.02.2000

20



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA