

357033



357033

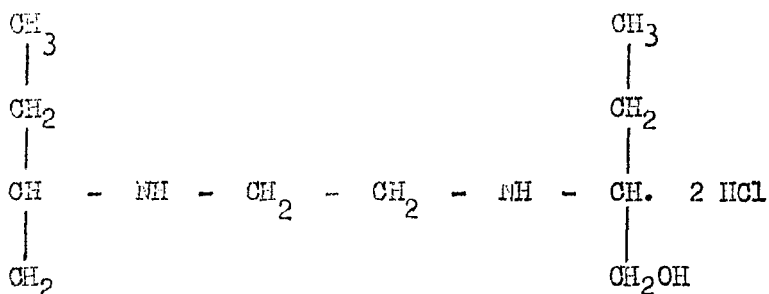
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE (+) 2,2' (METILENDIIMINO) DI-1-BUTANOL", a favor de la razón social española ANTONIO GALLARDO, S.A., domiciliada en BARCELONA, calle Cardener, nº 72 - 74.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a la preparación del (+) 2,2' (METILENDIIMINO) DI-1-BUTANOL, importante fármaco de acción antituberculosa que corresponde a la siguiente fórmula de estructura :



357033<sup>o</sup>



Este producto se obtiene tratando en caliente con un solvente idóneo el (+) 2 amino - 1 - butanol con cloruro de etileno durante 1 - 2 horas.

- Después de este tiempo la masa tratada con metila
5. to sódico y filtrada se concentra a pequeño volumen. El residuo oleoso después de la separación del compuesto meso es tratado con etanol clorhídrico obteniéndose así el clorhidrato del + 2,2' (etilendiimino) di -1- butanol. La preparación del (+) 2 amino -1- butanol es
10. obtenida tratando en relación equimolecular una solución de DL 2 - amino - 1 - butanol con ácido l-glutámico a la temperatura de 70 - 80. Añadiendo etanol absoluto a la disolución final precipita el l-glutamato de (+) 2 amino amino -1- butanol (I)  $\alpha \left[ \begin{array}{l} 20 \\ D \end{array} \right] + 3,4 \text{ p.f. } 146 - 148^{\circ}\text{C.}$
15. Tratando después una disolución acuosa de (I) con Hcl. concentrado hasta pH 3,2 precipita el ácido glutámico que es filtrado, y de la disolución hidroalcohólica evaporada a sequedad se obtiene el (+) 2 amino - 1 butanol clorhidrato (II). La solución acuosa de (II) se trata
20. con hidrato amónico hasta pH 10 y se añade etanol absoluto.

De la solución filtrada concentrada a sequedad se obtiene (+) 2 amino - 1 - butanol base.

- El derivado 2,2'- (etilendiimino) - di - 1 - butanol se ha mostrado como un poderoso agente antituberculoso, activo incluso frente a cepas de Micobacterias resistentes a otros quimoterápicos.
- 25.

357033



La DL 50 en el ratón es para la vía oral superior a 12.800  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . de peso de animal. Para otras vías los resultados han sido los siguientes: subcutánea 1.600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .; intraperitoneal 800 - 1.600  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ .; y endovenosa de 200 - 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Estudios experimentales efectuados "in vitro" han demostrado que el producto en cuestión sólo es activo frente a microorganismos del género *Microbacterium*, careciendo por completo de actividad frente a otras bacterias, hongos o virus.

El mecanismo de acción todavía no está perfectamente esclarecido, si bien por los trabajos realizados se puede afirmar que actúa como bacteriostático, inhibiendo la multiplicación celular, probablemente por interferir algún metabolito imprescindible. La absorción del fármaco por vía oral es rápida y tras la administración al perro de 25-50  $\text{mg}/\text{Kg}$ . se encuentran al cabo de una hora los máximos niveles. La eliminación urinaria también es rápida, de forma que en las primeras 6 horas se ha eliminado más del 50 % de la dosis diaria administrada.

La mínima concentración inhibitoria (MCI) parece estar comprendida entre 1 y 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ., según datos obtenidos frente a 40 cepas de *M. tuberculosis*, Var. *Hominis*. Estudios experimentales efectuados con gérmenes de la cepa H 37Rv resistentes a la isoniazida y estreptomicina han confirmado que el derivado 2,2'-(etilen -



357033

diimino)di-1-butanol inhibe por completo su crecimiento cuando el líquido de SAUION se añade a la concentración de 1 mcg/ml.

EJEMPLO 1.-

- 5. Separación de el (+) 2-amino-1-butanol.
  - a) En 370 c.c. de agua destilada se ponen 583 gr. de ácido l-glutámico, se agita y se añaden 356 gr. di (dl) -2-amino-1-butanol.
 

Se calienta a 75° durante 20' hasta su completa
- 10. disolución. Se enfría a temperatura ambiente y se fil - tra. Al filtrado se añade etanol absoluto hasta alcanzar un volumen final de 4 litros. Se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Al filtrado se añade etanol absoluto hasta alcanzar un volumen final de 4 litros. Se enfría a
- 15. +3 +5 y después de 8 horas se recoge el precipitado cris - talizado que es lavado con etanol absoluto. Se obtienen 295 g. de l-glutamato de (+) 2 amino - 1 - butanol con p.f. 146-148  $\alpha \left. \begin{array}{l} 20 \\ D \end{array} \right\} + 3,3 (H_2O c.5)$
- 20. ANALISIS = N<sub>2</sub>
  - 11,8 % encontrado
  - 11,85 % teórico
  - b) A una disolución de 100 gr. de l-glutamato de (+) 2-amino-1- butanol en 320 l. de agua se añade ácido



357033

5. clorhídrico hasta alcanzar un pH de 3,2. Añadiendo 430 c.c. de etanol absoluto precipita el 98 % del ácido l-glutámico que es filtrado. La disolución hidroalcohólica de la (+) 2 amino -1- butanol clorhidrato es concentrada a sequedad. El residuo es disuelto en 150 c.c. de agua, se alcaliniza a PH 10,5 con hidrato amónico y hidrato de cal. Se añaden a la disolución 500 c.c. de etanol absoluto y se filtra.

10. El filtrato es concentrado a sequedad obteniéndose 23 gr. de (+) 2 amino -1- butanol.  $\alpha \left[ \begin{matrix} 20 \\ D \end{matrix} \right] + 9,7 (c.3).$

15. A una disolución de 19 gr. de (+) 2 amino -1- butanol en 50 c.c. de alcohol isopropílico se añaden 6,2 gr. de cloruro de etileno. Se agita la disolución durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calienta a 80° durante dos horas. Al final de este tiempo se añade una disolución de 15 gr. de metilato sódico en 40 c.c. de metanol.

Se enfría y se filtra. El filtrado se concentra hasta pequeño volumen.

20. Se enfría a + 3° y después de 5 horas se filtra. El filtrado denso es tratado con etanol clorhídrico. Precipita por enfriamiento el 2,2 (etilendiimino) de -1- butanol de clorhidrato. Se obtienen 17 gr. con p.fº 198 - 200°

6.

ANÁLISIS = N<sub>2</sub>

9,98 % encontrado  
10,1 % teórico

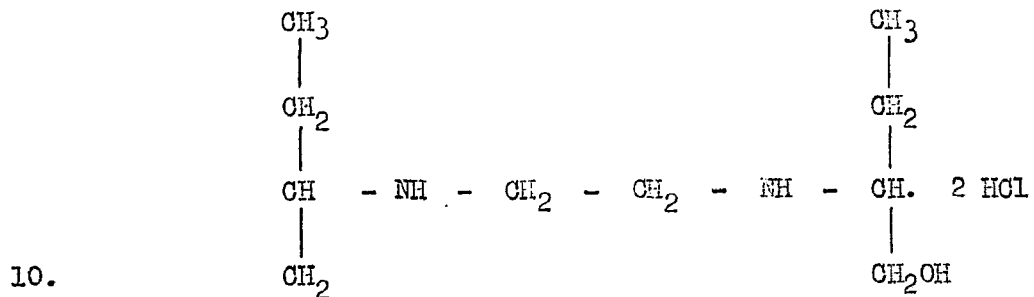
357033



N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las reivindicaciones siguientes :

- 1.- Procedimiento para la preparación de (+)  
 5. 2,2' (etilendiimino) di-1-butanol, que corresponde a la fórmula estructural



caracterizado por obtenerse al hacer reaccionar en un solvente idóneo el (+) 2 amino-1-butanol con cloruro de etileno.

357033



2.- Procedimiento para la preparación de (+) 2,2' (etilendimino) di-1-butanol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a -8 AGO. 1968

p.a.

**JAIMES IBERN**  
*[Handwritten signature]*  
FUNDADOR JOSE RODRIGUEZ