



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DICLORHIDRATO DE (+)2,2'-ETILENDIIMINO-DI-L-BUTANOL", a favor de la firma italiana LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO GIORGIO ZOJA S.p.A., residente en Viale Lombardia 20, MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento industrial para la preparación de clorhidrato de 2,2'-(etilendiimino)-di-l-butanol dextrógiro, farmacéuticamente apto y muy puro, con grandes rendimientos.

5. El compuesto diclorhidrato de 2.2'-(etilendiimino)-di-l-butanol de la fórmula





5. cuales por lo tanto carecian de utilidad en el campo farmacéutico. La forma dextrógira pura unicamente podia obtenerse partiendo de (+)2-amino-1-butanol puro, por un proceso de resolución que daba rendimientos tan bajos que habia de considerarse más bien un procedimiento de laboratorio que un procedimiento industrial.

Para simplificar, en lo que sigue se indicará con (+) las formas dextróginas, con (-) las formas levóginas y con (+) las mezclas racémicas.

10. Más precisamente, se sabia por J.A.C.S., 83, 2212 (1961) que el (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol se preparaha por reacción del (+)2-amino-1-butanol con dicloroetano; el (+)2-amino-1-butanol se obtenía del (+)2-amino-butanol por el procedimiento de resolución tartrática de Radke, J.A.C.S., 76, 2801.

15. Sin embargo, el (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol así preparado se presenta (a causa del hecho de que Radke unicamente obtiene el (-)2-amino-1-butanol puro) con rendimientos tan bajos que resulta imposible el uso industrial de este método, tanto más cuando que el producto así obtenido está todavia impurificado por el meso-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol y por el (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.

20. En consecuencia, no se evita ninguna de las dificultades del proceso de preparación, ni la impureza del producto farmacéutico final, respecto a los procedimiento que parten del 2-amino-1-butanol racémico.



Ahora hemos hallado un nuevo procedimiento que conduce al diclorhidrato de (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol en unos cuantos pasos sencillos, fáciles de realizar en escala industrial con grandes rendimientos; es más, este procedimiento conduce a un producto muy puro, que puede utilizarse inmediatamente para fines farmacéuticos porque, en particular, está completamente exento de forma meso y forma levógira.

El nuevo procedimiento se basa en esencia en los siguientes hechos sorprendentes, descubiertos por la peticionaria. En efecto, la peticionaria ha hallado que, inexplicablemente, aunque el (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol y el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol son casi igualmente solubles en alcohol etílico absoluto, y aunque el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol es más soluble que el (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol en una mezcla de etanol-agua que contenga 95% de etanol, si se usa alcohol metílico el (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol se disuelve, mientras que el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol solo se solubiliza ligeramente.

Si se considera la semejanza de comportamiento del alcohol etílico y el alcohol metílico, en particular respecto al poder disolvente, resulta de toda evidencia lo inesperado del hallazgo de la peticionaria.

Particularmente sorprendente y de importancia decisiva para el procedimiento de este invento es el hecho descubierta por la peticionaria de que, aunque la solubilidad



- del (+) hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol en el alcohol metílico varia solo tan ligeramente, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente, que este compuesto puede considerarse en todo
5. caso muy escasamente soluble, la solubilidad del (+) hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol, que es moderada a la temperatura ambiente, aumenta de modo tan manifiesto a la temperatura de ebullición del disolvente, que el producto y el disolvente resultan prácticamente miscibles en cualquier proporción, lo que permite una separación fácil,
10. rápida y perfecta, imposible en cualquiera de las otras circunstancias conocidas hasta hoy día.

- Hemos afirmado que el comportamiento anómalo descubierto por la peticionaria para la solubilidad del diastereoisómero hidrotartrato de amino-butanol en alcohol metílico a diferentes temperaturas ha sido de importancia
15. decisiva para el procedimiento de este invento, porque realmente la separación de estos diastereoisómeros con metanol hirviente es muchísimo más sencilla y económica, y
20. por lo tanto industrial, que con metanol a la temperatura ambiente.

- La peticionaria ha descubierto además que existen algunas circunstancias críticas en las que la preparación de
25. diclorhidrato de (+)2,2'-etilendimino-di-1-butanol a partir de (+)2-amino-1-butanol y decoloruro de etileno, y sobre todo su separación de la mezcla reaccional, se producen de manera muy fácil y sencilla, particularmente apta



para un proceso industrial.

En esencial, el nuevo procedimiento objeto de este invento comprende las etapas siguientes :

- a)
5. Se hacen reaccionar cantidades equimoleculares de 2-amino-1-butanol racémico y ácido (+)tartárico en solución acuosa, empleando el agua en proporción de 0,8 a 1,2 : 1 respecto al peso total de los reactivos presentes. Luego se enfria la solución hasta 0-10°C, con agitación energética, lo que hace que se precipite una cantidad importante
10. del (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol, que se separa por filtración o centrifugación.
- b)
15. Se concentra la solución acuosa por calentamiento en vacío, en una o más etapas, hasta que su volumen se haya reducido a 3,4 veces el volumen del aminobutanol usado en principio; al enfriar hasta 0-10°C con agitación energética, se precipitan una o más fracciones, constituidas predominantemente por (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol. Estas fracciones, después de secadas, se tratan con alcohol metílico anhidro, hirviendo, en la proporción de
20. 0,5 a 0,8 volúmenes respecto al peso del producto tratado. Se desecha la solución hirviendo y se vuelve a tratar el residuo con alcohol metílico hirviendo en la proporción V : W de 0,1 a 0,3. Se separa de la solución hirviendo el producto insoluble, y se le lava con metanol. Se obtiene,
25. con rendimientos que van del 60 al 70% (+) hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol muy puro.



o) El (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol muy puro así obtenido se disuelve en agua, de preferencia en proporción de 1 parte en peso de sal por 2 partes de agua, y en esta solución se libera del ácido tartárico el (+)2-amino-1-butanol mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo mediante una resina cambiadora de aniones.

Como es lógico, también puede obtenerse con el mismo método el (-)2-amino-1-butanol puro.

d) Se disuelven en un disolvente orgánico apropiado 2 moles del (+)2-amino-1-butanol muy puro y 1 mol de dicloruro de etileno y se somete la solución a reflujo a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 100 y 130°C, por unas horas. La reacción es intensamente exotérmica.

Al final de la reacción, se satura la solución con ácido clorhídrico gaseoso, mientras se refrigera y agita, hasta precipitación completa del diclorhidrato de (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.

Se lava el precipitado con el mismo disolvente de la reacción y luego se recristaliza.

Los rendimientos, en esta segunda etapa del procedimiento según el invento, se hallan entre 45 y 55%.

Por disolvente apropiado se entiende un disolvente que disuelva el (+)2-amino-1-butanol y el dicloruro de etileno, pero que no disuelva el diclorhidrato de (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol, y con un punto de ebullición comprendido entre 100 y 130°C.



El disolvente más apropiado que hemos hallado hasta ahora es el butanol.

También esta etapa de la reacción, en las condiciones peculiares halladas por la peticionaria, es de realización extremadamente fácil y sencilla.

5. e) De las aguas madres, el (+)2-amino-1-butanol no reaccionado se recupera destilando primeramente el exceso de ácido clorhídrico y el dicloruro de etileno y liberando luego de su clorhidrato el aminobutanol con NaOH acuoso al 60% y agitación vigorosa. El (+)2-amino-1-butanol se destila de la capa orgánica bajo presión reducida y se recicla.

El ejemplo que sigue tiene por fin ilustrar más claramente este invento, pero sin limitarlo.

15. EJEMPLO.-

A una solución de 98 kg. de ácido (+)tartárico en 130 litros de agua se añaden 58 kg. de 2-amino-1-butanol racémico:

20. Después de enfriar hasta 3°C, con agitación enérgica, se precipitan 49 kg de (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol, que se separan por centrifugación. Se reduce el volumen de la solución acuosa hasta 10/17 de su valor por concentración bajo presión reducida y luego se enfria la solución hasta 3°C, agitando enérgicamente; se precipita 25. una fracción cristalina, constituida prevalentemente por



- (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, que se recoge por centrifugación. Se vuelve a concentrar la solución acuosa, bajo presión reducida, hasta 10/17 de su volumen, se la enfría hasta 0°C con agitación enérgica y se recoge por centrifugación una segunda cosecha de cristales, constituida prevalentemente por (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol.
- 5.

- Se secan las dos fracciones recogidas y se las mezcla íntimamente con 100 litros de metanol hirviente, anhidro. Se separa la solución metanólica hirviente y se la substituye por 30 litros más de metanol hirviente anhidro. Después de mezclar y de separar la solución hirviente, se añaden 15 litros de metanol hirviente anhidro, fresco. Se mixtura íntimamente y se enfría y filtra la mezcla a la temperatura ambiente. Se obtienen así 49 kg. de (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, con punto de fusión de 140-141°C y  $[\alpha]_D^{22} = 23,5^\circ$  ( $c = 12, H_2O$ ).
- 10.
- 15.

- Para obtener el (+)2-amino-1-butanol a partir del (+)hidrotartrato puro de (+)2-amino-1-butanol, se disuelven 18 kg de este último compuesto en 36 litros de agua y se percuela la solución por resina Kastel A-300. Luego se lava la resina con agua y se recoge el eluato acuoso hasta que el pH se ha reducido a 8 aproximadamente.
- 20.

- Se concentra la solución acuosa bajo presión reducida, para eliminar toda el agua que sea posible, y se destila el residuo en vacío. De esta manera se obtienen
- 25.



6,6 kg. de (+)2-amino-1-butanol,  $[\alpha]_D^{31} = +9,3^{\circ}$ .

5. El (-)2-amino-1-butanol se obtiene de manera análoga: se mezclan 18 kg de (+)2-amino-1-butanol muy puro, 9,2 kg de dicloruro de etileno y 35 kg de butanol y se somete la mezcla a reflujo por 2 horas. Es preciso utilizar un condensador grande para disipar el calor que se desprende abruptamente al principio de la reacción.

10. Transcurrido dicho tiempo, se satura la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se precipita el diclorhidrato de (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol, que se filtra, se lava con un poco de butanol y se recristaliza.

15. Se obtienen así 10 kg de diclorhidrato muy puro de (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol, de punto de fusión  $202^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{28} = +7,4^{\circ}$  ( $c = 27,7$ ),  $\text{H}_2\text{O}$ ). 6 kg. de (+)2-amino-1-butanol no reaccionado que está todavía presente en la solución butanólica se recuperan separando por destilación el exceso de ácido clorhídrico y el dicloruro de etileno, añadiendo despacio NaOH acuoso al 60%, en pequeño exceso sobre la cantidad estequiométrica, y destilando la capa orgánica bajo presión reducida.
- 20.

El rendimiento de diclorhidrato de (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol respecto al (+)2-amino-1-butanol realmente consumido es de 53,6%.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana núm. P 17 68 612.3 del 5 de junio de 1968.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de diclorhidrato de (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol, muy puro y, en particular, exento de isómero levógiro, caracterizado por hacerse reaccionar una mezcla (+)2-amino-1-butanol y (-)2-amino-1-butanol, en solución acuosa, con una cantidad aproximadamente equimolecular de ácido (+) tartárico y separarse los hidrotartratos diastereoisómeros, así formados, por cristalización fraccionada que implica la purificación con alcohol metílico hirviendo de las fracciones ricas en (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol,
10. liberarse del tartrato el (+)2-amino-1-butanol puro y
15. hacerse reaccionar cada mol con 0,25 a 1 mol de dicloruro de etileno, en presencia de un disolvente orgánico inerte y a temperaturas comprendidas entre 100 y 130°C, y luego precipitarse, por saturación de la solución con ácido



olorhídrico gaseoso, el diclorhidrato de (+)2,2'-etilen diimino-di-1-butanol, muy puro.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el peso de agua contenida en la solución acuosa de ácido (+)tartárico, a que se añaden los estereoisómeros de 2-amino-1-butanol, y el peso del total de los reactivos, se hallan en relación comprendida entre 0,8 y 1,2.
10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que primeramente se cristaliza una proporción importante de (+) hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol, por enfriamiento de la solución acuosa, en agitación enérgica, a temperatura comprendida entre 0° y 10°C.
15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que la fracción rica en (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol se obtiene concentrando en una o más etapas las aguas madres, bajo presión reducida hasta 3,4 veces aproximadamente el volumen inicial de 20. 2-amino-1-butanol y enfriando, con agitación vigorosa, a temperatura comprendida entre 1 y 10°C.
25. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que la fracción rica en (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol se purifica por mixtura - ción íntima con alcohol metílico hirviente, en dos etapas sucesivas, en las que el volumen del alcohol metili-



co, respecto al peso de los cristales tratados, se halla en relación comprendida entre 0,5 y 0,8 respectivamente 0,1 y 0,3.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar el (+)2-amino-1-butanol con dicloruro de etileno en presencia de un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición entre 100 y 130°C, gran poder de disolución para los reactivos y poder de disolución muy limitado para el diclorhidrato de (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol.
- 10.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado en que el disolvente orgánico es el butanol.

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

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de enero de 1969.

p.a.

F. F.