



362444

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

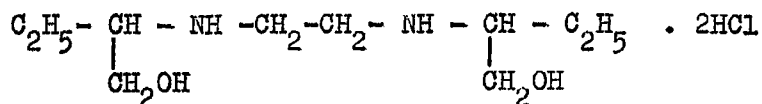
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DICLORHIDRATO DE (+)2,2'-(ETILENDIIMINO)-DI-1-BUTANOL", a favor de la firma italiana LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO GIORGIO ZOJA S.p.A., residente en Viale Lombardia 20, MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento industrial para la preparación de clorhidrato de 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol dextrógiro, farmacéuticamente apto y muy puro, con grandes rendimientos.

5. El compuesto diclorhidrato de 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol de la fórmula:



10. es conocido. Este compuesto puede existir en dos antípodos ópticos, la forma levógiro y la forma dextrógiro, y también



como forma meso y como mezcla racémica. Se sabe también que de los estereoisómeros la forma dextrógira está dotada de actividad antituberculosa superior a la de la forma meso y de la forma levógira; esta última es inactiva a la

5. dosis máxima tolerada. Además, la forma dextrógira está completamente exenta de efectos secundarios desagradables.

Existe en la actualidad una serie de pruebas farmacológicas y clínicas que demuestran la gran actividad contra las afecciones tuberculosas que tiene el 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol dextrógiro, así como el hecho de que

10. esta forma dextrógira debe estar completamente pura, y en particular exenta de forma levógira, para evitar los perniciosos efectos colaterales debidos al producto levógiro.

Con todas estas circunstancias, resulta evidente

15. cuan desagradable era hallar un método apropiado para producir con rendimientos industriales el diclorhidrato de 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol dextrógiro muy puro.

Sin embargo, hasta hoy no se había hallado un método de esta índole, sino que se conocían únicamente métodos

20. para preparar la mezcla racémica de dichos compuestos, de la que era imposible separar la forma dextrógira, y los cuales por tanto carecían de utilidad en el campo farmacéutico. La forma dextrógira muy pura únicamente podía obtenerse a

25. partir de (+)2-amino-1-butanol muy puro, por un proceso de resolución que daba rendimientos tan bajos que había de considerarse mas bien un procedimiento de laboratorio que un procedimiento industrial.



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

- Más precisamente, se sabía por J.A.C.S. 83, 2212 (1961) que el (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol se preparaba por reacción del (+)2-amino-1-butanol con dicloroetano; el (+)2-amino-1-butanol se obtenía del (+)2-amino-1-butanol por el procedimiento de resolución tartrática de Radke, J.A.C.S., 76, 2801, 1954.
- 5.
10. Sin embargo, el (+)2,2'-etilendiimino-di-1-butanol así preparado se presenta (a causa del hecho de que Radke únicamente obtiene el (-)2-amino-1-butanol puro, con rendimientos tan bajos que resulta imposible el uso industrial de este método, tanto más cuanto que el producto así obtenido está completamente impurificado por el meso-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol y por el (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.
- 15.
20. En consecuencia, no se evita ninguna de las dificultades del proceso de preparación, ni la impureza del producto farmacéutico final, respecto a los procedimientos que parten del 2-amino-1-butanol racémico.
25. 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 dos hechos sorprendentes que ha descubierto la peticionaria. En pri-

5. En primer término, 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 a su punto de ebullición, el (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol se disuelve por completo, mientras que el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol solo se solubiliza ligeramente.

10. 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.

15. Particularmente sorprendente es el hecho de que, aunque la solubilidad del (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol en el alcohol metílico varía solo tan ligeramente, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente, que este compuesto se considera en todo 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 y perfecta, imposible en cualquiera de las otras circunstancias conocidas hasta hoy día.

5. El segundo hecho sorprendente descubierto por la peticionaria es que el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol es capaz de reaccionar directamente con el dicloruro de etileno, en condiciones críticas apropiadas, y que el producto deseado puede separarse con facilidad de la mezcla reaccional.
10. Esta posibilidad nunca sospechada ha permitido la supresión de todas las etapas que se realizaban hasta hoy día para recuperar y purificar de su tartrato el (+)2-amino-1-butanol.
15. En esencia, el nuevo procedimiento objeto de este invento comprende las etapas siguientes:
- a) 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 enfría la solución hasta 0-10°C, con agitación enérgica, lo que hace que se precipite una cantidad importante del (+)hidrotartrato de (-)2-amino-1-butanol, que se separa por filtración o centrifugación.
- 20.
25. b) 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  $0^{\circ}$ - $10^{\circ}$ C con agitación enérgica, 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 0,5 a 0,8 volúmenes respecto al peso del producto tratado. Se desecha la solución hirviente y se vuelve a tratar el residuo con alcohol metílico hirviente en la proporción V : W de 0,1 a 0,3. Se separa de la solución hirviente el producto insoluble y se le lava con metanol. Se obtiene, con rendimientos que van del 60 al 70%, (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, muy puro.
- 5: c) El (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol se disuelve en 2 partes a lo menos de un disolvente orgánico que hierva entre  $100^{\circ}$  y  $130^{\circ}$ C y que contenga dicloroetano, de preferencia en exceso sobre la proporción estequiométrica. Se mantiene el conjunto en reflujo y agitación y mientras tanto se añaden 1,5 moles de CaO en polvo o de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  por cada mol de tartrato que se utilice. La reacción se prosigue por 2 horas más.
- 10: 15: 20: Transcurrido este tiempo, se destila una porción del disolvente y, por filtración, se separan de la solución todavía caliente las sales de calcio insolubles.
- 25: Al saturar la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso y enfriarla, se precipita diclorhidrato de (+)2,2'-(etilen-diimino)-di-1-butanol, que luego se recristaliza en etanol. d) De las aguas madres, introduciendo primeramente una corriente de aire para eliminar la mayor parte del ácido clorhídrico.



- drico disuelto y añadiendo luego NaOH con agitación, se recupera el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol que no ha reaccionado. Se separa por filtración el NaCl precipitado y se añade a la solución caliente la cantidad estequiométrica de ácido (+)tartárico. Al enfriar, se precipita el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, que es reciclizado. El rendimiento de diclorhidrato de (+)2,2'-(etilendijimino)-di-1-butanol respecto al (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol realmente consumido va del 50 al 60%.
- 5.
10. El ejemplo que sigue se expone para ilustrar más claramente el invento objeto de esta solicitud, sin que implique limitación del invento.

#### 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. Después de enfriar hasta 3°C, con agitación energética, 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 enfría la solución hasta 3°C, agitando energicamente; se precipita 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 energética y se recoge por centrifugación una segunda co-
- 15.
- 20.
- 25.



secha, 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 hirviendo, anhidro. Se separa la solución metanólica hirviendo y se la substituye por otros 30 litros de metanol hirviendo, anhidro. Después de mezclar y de separar la solución hirviendo, se añaden 15 litros de metanol hirviendo anhidro, fresco. Después de mezclar íntimamente, se enfría la mezcla y se la filtra a la temperatura ambiente.

10. Se obtienen así 49 kg de (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, de punto de fusión 140-141°C y  $\alpha_D^{22} = 23,5$  ( $c = 12$ ,  $H_2O$ ).

15. 100 kg del (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol muy puro así obtenido se disuelven en una mezcla hirviendo constituida por 250 litros de butanol y 35 litros de dicloruro de etileno. Mientras se mantiene a temperatura de ebullición y con agitación energética, se añaden gradualmente 38 kg de CaO en polvo y luego se somete la solución a reflujo por 2 horas más.

20. Transcurrido este tiempo, se destilan 170 litros de disolvente, se separan de la solución caliente las sales de calcio precipitadas y se satura la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de enfriar, se separa una cosecha de cristales, que se lavan con butanol y se recristalizan en alcohol etílico.

25. Se obtienen así 22 kg de diclorhidrato de (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol, de punto de fusión 202°C y



$\alpha_D^{28} = +7,4^{\circ}$  (c = 27,7, H<sub>2</sub>O).

5. Para recuperar el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol que no ha reaccionado, se descargan de la mayor parte del ácido clorhídrico disuelto las aguas madres butanólicas, por medio de una corriente de aire, y, agitando, se les añaden 20 kg de NaOH. Se separa el cloruro sódico formado y se añade a la solución hirviente la cantidad estequiométrica de ácido tartárico.

10. Por enfriamiento, se precipitan 50 kg de (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, que se separan por filtración o centrifugación y se reciclan.



N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente británica nº 18491/68 del 18 de abril de 1.968.

10. 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 de (+)2-amino-1-butanol y (-)2-amino-1-butanol, en solución acuosa, con una cantidad aproximadamente equimolecular de ácido (+)tartárico y separarse los dos hidrotartratos diastereoisómeros, así formados, por cristalización fraccionada que implica la purificación con alcohol metílico hirviente de las fracciones ricas en (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol; hacerse reaccionar luego el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol muy puro con dicloruro de etileno, en presencia de un disolvente orgánico inerte y de CaO o 15. Ca(OH)<sub>2</sub>, en condiciones de reflujo y con agitación; y por último 20. concentrarse la solución reaccional y, después de separar las sales de calcio insolubles, saturarla con ácido clorhídrico gaseoso, para precipitar el diclorhidrato de (+)2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el peso del agua contenida en la solución acuosa de ácido (+)tartárico a la que se añaden los isómeros de 2-amino-



no-1-butanol y el peso de la suma de los reactivos se hallan en una relación comprendida entre 0,8 y 1,2.

5. 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 energética, a temperatura comprendida entre 0° y 10° C.

10. 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 2-amino-1-butanol y enfriando, con agitación vigorosa, a temperatura comprendida entre 1 y 10° C.

15. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que la fracción rica en (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol se purifica por mezcla íntima con alcohol metílico hirviente, en dos etapas sucesivas, en las que la proporción volumétrica de alcohol respecto al peso de la masa de cristales tratados está comprendida entre 0,5 y 0,8 y, respectivamente, entre 0,1 y 0,3.

20. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol, el dicloruro de etileno y el CaO o el Ca(OH)<sub>2</sub> se hacen reaccionar en presencia de un disolvente que hierva entre 100° y 130° C, y preferentemente en presencia de butanol, por 2 a 3 horas.



5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol no reaccionado se recupera de las aguas madres finales separando la mayor parte del ácido clorhídrico disuelto, por medio de una corriente de aire, y la porción residual por precipitación con NaOH, añadiendo luego la cantidad estequiométrica de ácido (+)tartárico y recogiendo el (+)hidrotartrato de (+)2-amino-1-butanol precipitado.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una de sus caras.

Madrid, a, 13 de enero de 1.969

p. a.

J. J. JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ