



374777

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

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION C	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>A</u>

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR (+)-2,2'-(ETILENDIMINO)-  
-DI-1-BUTANOL" a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEU-  
TICI ITALIA, residente en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para preparar etambutol. El etambutol, nombre genérico que corresponde al (+)-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol, es un producto conocido desde 1961 (J. Am. Chem. Soc. 83, 1961, pág. 2212) que tiene notable actividad antituberculosa. Se conocen también varios procedimientos para preparar el 2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol, pero presentan notables desventajas, debidas principalmente a las difíciles condiciones de operación, a la formación de productos secundarios indeseados, a los rendimientos bajos y a la formación de la forma racémica o "meso", que, como se sabe, han demostrado ser tóxicas.

374777

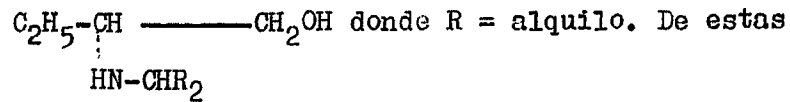


- Solo recientemente se ha descrito y reivindicado por la peticionaria (patente belga Nº 717.148) un procedimiento que no presenta ninguna de las desventajas mencionadas antes y que permite obtener la forma activa dextrógira
5. del producto. Tal procedimiento, que consiste en condensar (+)-2,2-dialquil-4-etil-oxazolidina con 1,2-dihaloetano, exige un exceso del compuesto oxazolidínico para bloquear el ácido halogenhidrínico formado en la reacción. Esta oxazolidina puede recuperarse por alcalinización, pero las
10. pérdidas son inevitables.
- Es sabido que las (+)-2,2-dialquil-4-etil-oxazolidinas se preparan a partir de (+)-2-amino-1-butanol según el método descrito por E.M.Hancock y col. (J. Am. Chem. Soc. 66, 1944, pág. 1743).
15. Ahora se ha descubierto sorprendentemente un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación del etambutol, que no solamente permite obtener mayores rendimientos sino que además, a base de cuanto está descrito en la literatura, resulta completamente inesperado. En efecto, se ha
20. comprobado que, si una solución en un disolvente apropiado (como agua o un alcohol) de 2 moles/<sup>de</sup>(+)-2,2-dialquil-4-etiloxazolidina y 1 a 1,1 moles de hidrato de glicoxal se hidrogena en presencia de un catalizador idóneo, del grupo constituido por el cartón paladiado, el paladio coloidal,
25. el níquel de Raney y análogos, se obtiene directamente etambutol con rendimientos muy altos.
- La especificidad de esta reacción es completamente inesperada y resulta difícil una interpretación de ella. En efecto, se sabe (Bergman E., Chem. Rev. 53, 1953, pág. 318)
30. que las oxazolidinas se reducen en presencia de carbón pala-

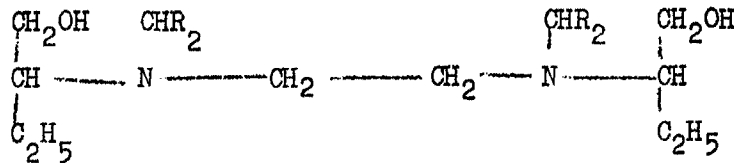
374777



diado, para dar hidroxialquilaminas, que en este caso tendrían la fórmula:



5. últimas, en presencia de glioxal y un catalizador, cabría esperar la obtención del compuesto:



10.

En este caso se habrían empleado dos moles de hidrógeno por cada mol de oxazolidina; sin embargo, resulta, muy inesperadamente, que la absorción de hidrógeno cesa de manera espontánea después del primer mol, con obtención directa de etambutol.

15.

Según el invento, el procedimiento se realiza bajo presión de 1 a 30 atmósferas y a temperatura de 20° a 50°C. Se profiere además añadir pequeñas cantidades (0,001 mol) de un ácido orgánico (como el ácido acético), las cuales aceleran la reacción.

20.

Una vez terminada la reacción, se aísla el etambutol así obtenido, procediendo de manera conocida, por extracción con disolventes y destilación fraccionada en vacío, o bien se le puede convertir en una de sus sales atóxicas farmacológicamente aceptables.

25.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, sin limitarlo.

EJEMPLO 1

Se disuelven en 100 cc de agua 7,07 g de (+)-2,2,4-

= 4 =

374777



-trietiloxazolidina y 3,68 g de hidrato de glioxal al 39%.

Se añaden dos gotas de ácido acético y se hidrogena la mezcla bajo presión atmosférica y a la temperatura ambiente, en presencia de 2,5 g de carbón paladiado al 10%.

5. Cuando la absorción disminuye, se añade 1 g más de catalizador.

Una vez terminada la absorción, se evapora la solución hasta sequedad, con lo que se obtienen 4,40 g de un residuo sólido de color amarillo claro y casi puro.

10. A este residuo, disuelto en etanol, se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico en etanol, lo que da, por filtración, diclorhidrato de etambutol, fundente a 197-199°C.

#### EJEMPLO 2

15. Se disuelven en 200 cc de agua 10,5 g (+)-2,2,4-trietiloxazolidina y 4,50 g de hidrato de glioxal al 39%

- Se hidrogena esta solución bajo presión de 30 atmósferas y a 40°C, en presencia de 1,2 g de carbón paladiado al 10%. Una vez terminada la absorción, se filtra la solución y se la evapora hasta sequedad, con lo que se obtienen 6,35 g de etambutol.
- 20.

= . =

#### 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 italiana nº 14363 A/69 del 21.3.69.
- 20.

1. Un procedimiento para preparar (+)-2,2'-(etilen-



374777

diimino)-di-1-butanol, caracterizado por hidrogenarse una solución en un disolvente apropiado, la cual contiene 2 moles de (+)-2,2-dialquil-4-etil-oxazolidina y 1 a 1,1 moles de hidrato de glioxal, en presencia de un catalizador, bajo presión de 1 a 30 atmósferas y a temperatura de 20 a 50°C para obtener (+)-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol, que se aísla y se purifica como tal o se transforma en una de sus sales atóxicas aceptables farmacéuticamente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la (+)-2,2-dialquil-4-etiloxazolidina es, de preferencia, la (+)-2,2-4-trietiloxazolidina.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el catalizador es carbón paladiado.

4. Un procedimiento para preparar (+)-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol.

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

Madrid, a 20 de Diciembre de 1969

P.A.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ