



Int. Cl.: C07C

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

403557

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LABORATORIOS FERRER, S.L.

RESIDENCIA: Avda. Capitán López Varela, 106.-

BARCELONA(3).

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION
DE NUEVOS DERIVADOS DIAMINADOS".

Prioridad: Patente n.º del.....



403557

1 La N,N'-bis(d-1-butanol-2-ilo)etilendiamina,
I, también conocida bajo el nombre de etambutol, se ha mos-
trado ser un agente altamente activo contra "M. tuberculo-
sis", incluso contra aquellas especies que son resistentes
5 a la isoniazida y a la estroptomina. Los muy detallados
estudios que hasta ahora se han hecho sobre la actividad del
etambutol dextrógiro en el hombre indican una gran eficacia
de esta droga en el tratamiento incluso de aquellas infec-
ciones tuberculosas que anteriormente se mostraron resisten-
10 tes a otras drogas más o menos clásicas usadas contra --
ellas.

La absorción, excreción y destino metabólico
del etambutol en el hombre, siguiendo la administración tan-
to oral como intravenosa, han sido objeto de estudio por
15 Peets y colaboradores . La oxidación es el único camino
metabólico que estos investigadores hallan para el etambu-
tol: éste se metaboliza a etambutol aldehído, II, el cual
a su vez se metaboliza al ácido 2,2'-(etilendiimino)dibutí-
rico, III, no teniendo efecto sobre el metabolismo de la
20 droga su administración diaria durante un periodo de seis
meses.

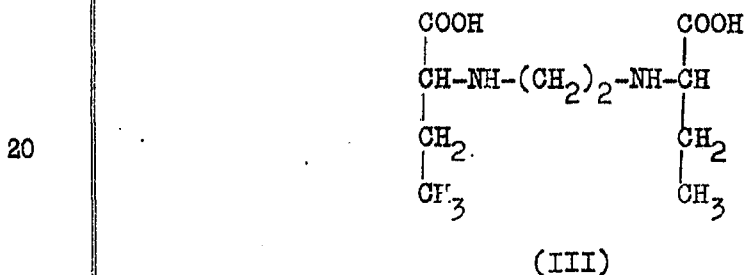
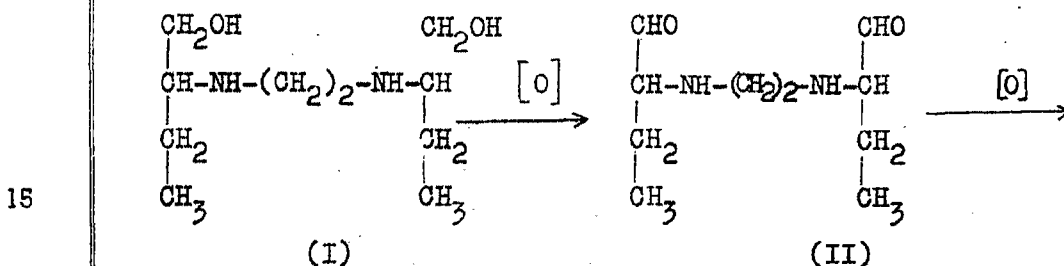
Nuestro interés en el mecanismo de interac-
ción entre droga y receptor, más la importancia que hoy en
día tiene el etambutol, hizo que investigásemos la síntesis
25 de II y de III, o de sus derivados simples, a fin de averi-
guar la acción biológica de estos metabolitos.

La síntesis química de derivados simples de
II y de III es completamente nueva y es objeto de esta in-
vención. Estos nuevos derivados pueden a su vez ser fácil-
30 mente transformados a etambutol mediante la reducción de los

403557



1 grupos carbonilo presentes en II y en III o en sus deriva-
 dos simples, proporcionando así una cómoda ruta, completa-
 mente nueva, para la síntesis del etambutol. Inesperadamen-
 te se encontró, que utilizando nuestra secuencia de síntesis,
 5 se puede obtener el etambutol dextrógiro con un rendi-
 miento de dos a seis veces mayor que el mayor reportado an-
 teriormente en la literatura, siendo variaciones muy peque-
 ñas en las condiciones de las reacciones la causa de la va-
 riación en el rendimiento, el cual, si se trabaja cuidado-
 samente, suele estar siempre más bien cerca del límite su-
 10 perior antes citado.



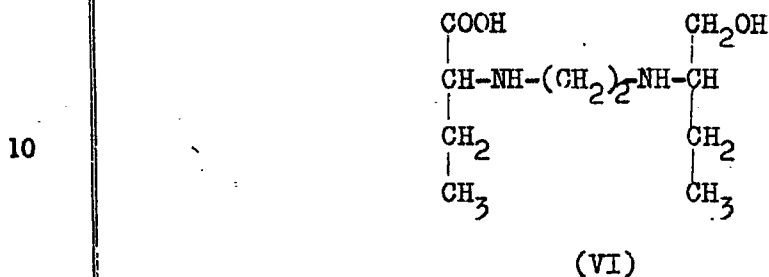
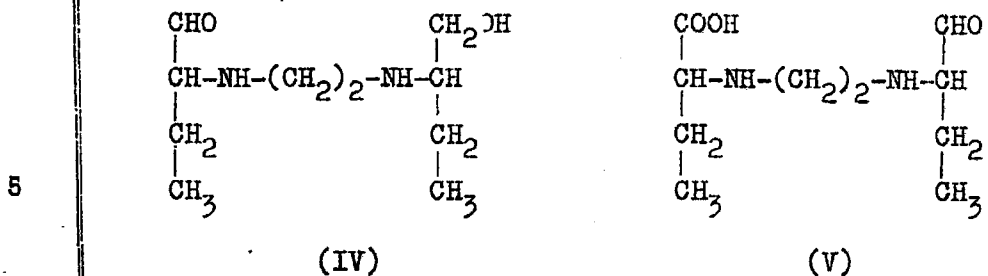
25 En el trabajo de Peets y colaboradores no queda establecida la configuración que II y III tienen. Como quiera que el organismo reacciona de forma muy específica ante conformeros distintos, resulta de interés biológico el preparar cada uno de los tres posibles conformeros de tanto II como III. Además cabe considerar de interés el preparar combinaciones de I más II, de II más III, y de I más III

30 aquí bajo denominadas IV, V y VI respectivamente, o de deri-

403557



1 vados simples de las mismas.



15 En el caso de IV, V y VI es naturalmente también de interés el preparar los cuatro conformeros distintos de cada uno (dos parejas de enantiomeros en cada uno), pues es de esperar diferencias entre la actividad biológica de ellos.

20 Para formar estos compuestos planeados nos pareció ser el camino de elección el partir, o bien del ácido 2-aminobutírico racémico, o de un derivado del mismo, por ejemplo un ester del mismo o la amida del mismo, o bien de un derivado del 2-bromobutiraldehído, como por ejemplo su dietilacetal, y amonolizarlo obteniendo así el racemato correspondiente. El racemato de D,L-aminas así formado se resuelve y a continuación se efectúan las reacciones de N-alquilación, y eventualmente de reducción, pertinentes. Para preparar los conformeros de IV y VI también tuvimos que resolver el racemato de 2-aminol-butanol, los de VI se pudieron preparar también reduciendo los correspondientes conformeros en V con NaBH₄, por ejemplo.

25

30

- 5 -
403557



Para la resolución de un racemato en sus enantiomeros hemos utilizado el método de convertir este racemato en una mezcla de físicamente no iguales diastereomeros. Esto lo hemos conseguido fácilmente mediante la salificación de la mezcla d,l de un ácido con una base de configuración o bien D, o bien L; cuando el racemato ha sido básico hemos salificado con un ácido de configuración o bien D, o bien L- Estas sales diastereomeras (d-l y d-d, o bien l-l y l-d, respectivamente) ni son idénticas ni son imágenes especulares entre sí y por lo tanto difieren claramente en sus propiedades físicas, así que es posible su separación mediante cristalización fraccionada, o mediante solubilización fraccionada, o mediante cromatografía, etc. Una vez separados de entre sí, los diastereomeros pueden sufrir hilótesis, regenerando así las formas d y l puras.

Para utilizar este método con un aminoácido en donde el grupo amino se ha bloqueado, dejando el grupo carboxilo libre se pueden utilizar bases quirálticas tales como la brucina, la estricnina, la quinina, etc.

Para resolver un racemato en donde el grupo funcional más reactivo que queda libre es uno amino, como por ejemplo un 2-aminoéster o una 2-aminocarbamida, hemos efectuado la diastereomerización utilizando ácidos quirálticos fuertes, como por ejemplo los ácidos d-tartárico, l-málico, l-mandélico, d-glutámico, d-canfo-10-sulfónico, etc., o derivados de los mismos, como por ejemplo los ácidos acilados en los grupos alcohol o amino. Los diastereomeros que entonces fácilmente se forman pueden separarse fácilmente también aprovechando sus propiedades físicas distintas (por ejemplo sus distintas solubilidades en disolventes polares,

403557



1 tales como metanol, etanol, propanol, i-propanol, n-butanol,
etc.). Cada diastereomero puede ser ahora hidrolizado o no,
puesto que como tal ya puede ser alquilado, con ciertas ex-
cepciones, tales como la de aquellos diastereomeros prepa-
5 rados utilizando ácido l-glutámico no N-acilado.

El grupo amino de estos compuestos óptica-
mente activos puede ahora alquilarse según los métodos ge-
nerales descritos algunos de ellos ya desde el siglo pasa-
do, por ejemplo con haluros, tosilatos, brosilatos, etc.,
10 de alquilo. Nosotros hemos hecho la curiosa observación du-
rante estas reacciones, que la N-alquilación ocurre sin que
el carbón quirálico se racemice, lo cual es un hecho muy
sorprendente.

Estas N-dialquilaminas ópticamente activas
15 pueden sufrir a continuación una serie de reacciones muy in-
teresantes, como por ejemplo la hidrogenolisis de los gru-
pos alcóxicarbonilo, o la hidrólisis del grupo acetal se-
guida por la reducción del grupo carbonilo del aldehído,
lográndose así una síntesis muy efectiva y con altos rendi-
20 mientos del etambutol dextrógiro. Para estas hidrogenolisis
y reducciones se pueden utilizar o bien hidruros de metal,
tales como el LiAlH_4 , variantes del mismo, NaBH_4 , etc., o
bien la reacción de Bouveault-Blanc (modificada o no), o
bien hidrógeno a presión o sin ella y sobre un catalizador
25 tal como el níquel Raney, el cobre-cromita, etc.

Nosotros hemos hallado de esta forma unos mé-
todos completamente nuevos para la síntesis de aminoácidos
de gran pureza óptica, más para la síntesis de derivados de
los mismos, tales como derivados de aminoaldehídos, de ami-
30 noalcoholes, etc. Las secuencias en la síntesis, objeto de

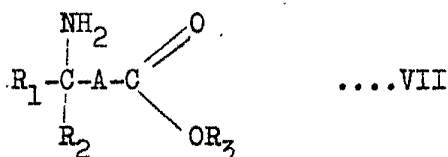
403557



1 esta invención, se ejemplifican a continuación utilizando un aminoéster como substrato y sin que ello pueda implicar limitaciones a esta invención.

Un aminoéster del tipo

5

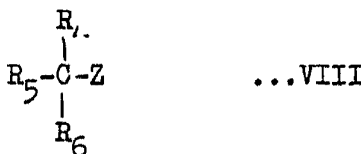


en donde R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno o grupos alquilo, formando un anillo entre sí o no, carboaromáticos o heteroaromáticos, de cualquier longitud, iguales o distintos, lineales o ramificados, en cuya estructura puedan hallarse uno, o varios a la vez, de aquellos grupos funcionales que puedan ser inertes durante las condiciones que la reacción a seguir va a necesitar, por ejemplo tales como alcoxicarbonilo, acilamina, etc.; también puede haber uno o varios a la vez, de aquellos grupos funcionales que pueden participar en la reacción a seguir, pero sin degradar o polimerizar la molécula, originando un nuevo grupo funcional, por ejemplo tales como una amina primaria, una amina secundaria, etc.; y en donde A es o bien nada, estando entonces directamente unidos los dos átomos de carbono explícitamente escritos en VII, tratándose pues entonces de un alfa-aminoéster, o bien una cadena con o sin heteroátomos y por lo demás con las mismas características estructurales que las antes descritas para R₁-R₃,

25

se alquila en el átomo de nitrógeno con un reactivo del tipo

30

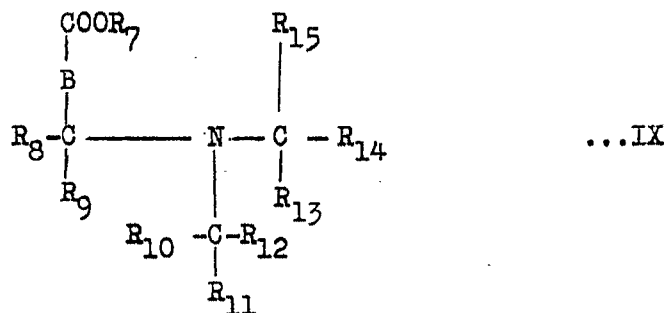


403557



1 en dónde Z es un grupo funcional capaz de abandonar la mo-
 lécula VIII ante un ataque nucleófilo, como por ejemplo clo-
 ro, bromo, yodo, tosilato, brosilato, etc., y en dónde R₄,
 R₅ y R₆ son hidrógeno o grupos alquilo, saturados o no sa-
 5 turados, de cualquier longitud, lineales o ramificados, cí-
 clicos o abiertos, formando o no formando entre sí algún
 anillo, carboaromáticos o heteroaromáticos, y en cuya es-
 tructura se halle o bien uno, o bien varios a la vez, de
 aquellos grupos funcionales que pueden sobrevivir las con-
 10 diciones de reacción, como por ejemplo haluro aromático,
 acetamida, etc.; o bien uno, o bien varios a la vez, de
 aquellos pocos grupos funcionales que puedan sufrir algún
 cambio que no destruya la estructura orgánica durante la
 reacción, como por ejemplo haluro de alquilo, etc. A la vez
 15 que el reactivo VIII se añade al sustrato VII, se agrega
 una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, para neutra-
 lizar el ácido que durante este paso se forma. La molécula
 que así se obtiene es del tipo

20



25

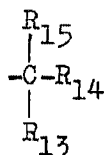
en dónde R₈, R₉ y R₇ son iguales a R₁, R₂ y R₃, respectiva-
 mente, o bien hay ninguno, uno, o dos sin cambiar y el resto
 cambiados debido a una transformación por causas físicas de
 un grupo funcional, o de varios, presentes en VII, o debido
 a reacción química entre uno, o varios, de los reactivos uti-
 30 lizados durante la N-alquilación; y en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₂

403557

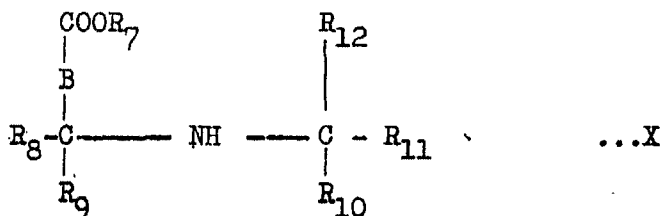


1 más R₁₃, R₁₄ y R₁₅, son iguales a R₄, R₅ y R₆ respectiva-
 mente, o bien alguno de ellos, o todos, cambiados debido a
 una transformación por causas físicas de un grupo funcional,
 o de varios, presentes en VIII, o debido a reacción química
 5 entre uno, o varios de los grupos funcionales presentes en
 VIII y uno, o varios de los grupos funcionales presentes en
 VII; y en donde B es o bien igual al A en VII, o bien cam-
 biado debido a reacción ocurrida durante la N-alquilación.

10 Alternativamente podría ser que la entidad
 estructural



15 no hubiera sido incorporada al nitrógeno explícitamente es-
 crito en VII en cuyo caso IX tendrá la estructura



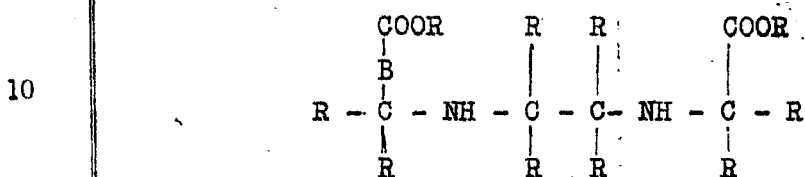
20 Para ejemplificar una de las reservas antes
 nombradas sobre que en alguno de los sustratos anteriormen-
 te mencionados, o de que en el reactivo VIII los sustituyen-
 tes de tipo R pudieren llevar grupos funcionales reactivos,
 o bien pudieren haber participado en la reacción, de forma
 25 que el R de un sustrato no necesariamente ha de ser igual
 al correspondiente R en la entidad estructural predecesora,
 puede citarse el caso en el que en el reactivo VIII, R₄ es
 del tipo





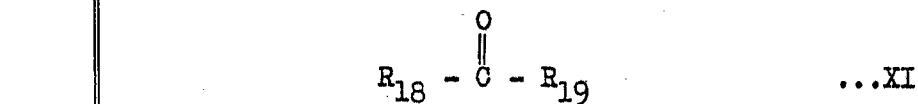
403557

1 en donde R_{16} y R_{17} pueden tener las mismas características
 estructurales ya mencionadas para R_4 , y en donde Y es o
 bien igual a Z, o bien un grupo funcional diferente pero
 también capaz de abandonar la molécula VIII ante un ataque
 5 nucleófilo. De esta forma, y tomando para el ejemplo la es-
 tructura X, la molécula formada tiene la estructura siguien-
 te (suponiendo que se hacen reaccionar dos equivalentes de
 VII con un equivalente de VIII)



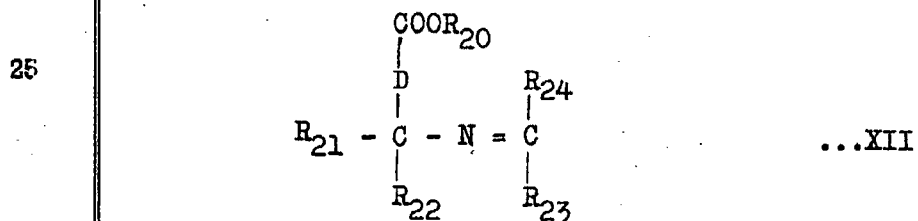
15 en donde los R y la B tienen las características estructura-
 les antes mencionadas, no siendo necesario el volverlas a
 repetir.

Otra alternativa preparativa es el condensar
 VII con un reactivo carbonílico del tipo



en donde R_{18} y R_{19} tienen las mismas características estruc-
 turales antes mencionadas para R_4 - R_6 .

De esta forma pueden obtenerse iminas del
 tipo



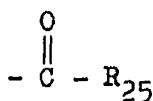
30 en donde R_{20} , R_{21} y R_{22} son iguales a R_3 , R_1 y R_2 , respecti-
 vamente, o bien ninguna, una o dos sin cambiar y el resto

403557

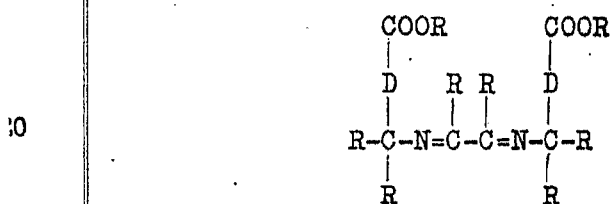


1 cambiadas a causa de transformaciones físicas durante la
 condensación, o bien a causa de reacción química entre uno
 o varios de los grupos funcionales presentes en VII y uno,
 o varios de los reactivos utilizados durante la condensación,
 5 y en dónde R_{23} y R_{24} son iguales a R_{18} y R_{19} , o bien uno,
 o los dos, han cambiado debido a una transformación a cau-
 sas físicas o reacción química entre algún, o algunos gru-
 pos funcionales en R_{18} - R_{19} y algún, o algunos grupos fun-
 cionales presentes en el sustrato VII.

10 Para ejemplificar una de estas reservas bas-
 ta con el caso en que R_{19} fuere del tipo



15 en dónde R_{25} puede continuar teniendo las mismas caracterís-
 ticas estructurales descritas para R_{19} . Si ahora se utili-
 zan dos equivalentes de VII por equivalente de XI se obtie-
 ne una diimina del tipo



20 en dónde las R y las D poseen las características estructu-
 rales antes mencionadas, no siendo necesario el volverlas a
 repetir.

25 La hidrogenación del doble enlace C=N permite
 ahora la obtención de estructuras del tipo X a partir de XII,
 N-alquilación de X nos da estructuras del tipo de IX. Esta
 hidrogenación puede hacerse o bien con reductores selecti-
 vos o bien sin ellos, si no fueren selectivos puede ser que
 30 las características estructurales del grupo alcoxycarbonilo

44775

403557



1972

1

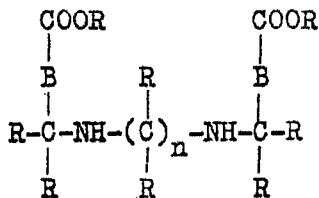
se pierdan durante la reducción, originando o bien un grupo hidroximetileno, este es el caso si se utilizan hidruros metálicos como el LiAlH_4 , o bien un grupo metilo, siendo éste el caso en el que se utilicen condiciones de presión de hidrógeno y de temperatura muy severas junto con un catalizador muy enérgico, como por ejemplo uno de cobre-cromita.

5

10

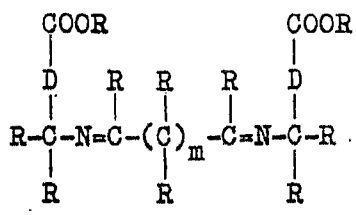
Para obtener aminoalcoholes primarios N-ajustados basta pues ahora con o bien hidrogenolizar el aminoéster IX, o el aminoéster X, o el iminoéster XII. En estos casos puede utilizarse cualquiera de los agentes reductores conocidos en la literatura, tomando consideración a los grupos funcionales que pudieran hallarse presentes en la molécula y si se desea o no el que ellos también sufran un cambio durante la reacción. Así, pues, para hidrogenolizar moléculas del tipo

15



20

o del tipo



25

en donde las R, las B, y las D, tienen las mismas características estructurales antes mencionadas (incluyendo grupos funcionales capaces de ser reducidos, como por ejemplo el tioéster), no siendo necesario el volverlas a repetir, n es igual o superior a uno, y m es igual o superior a cero, pueden utilizarse o bien la reacción de Bouveault-Blanc debida-

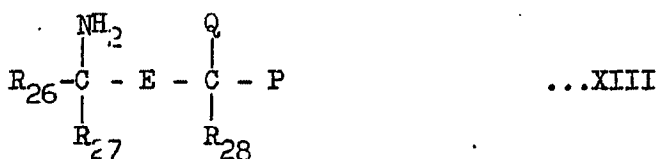
30



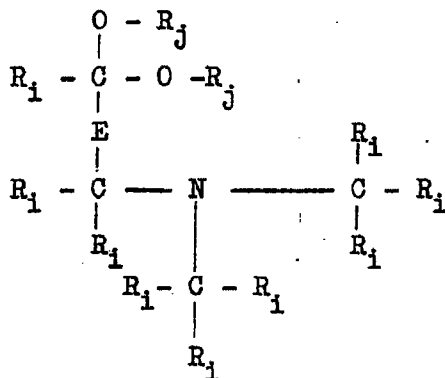
403557

1 mente corregida, o un hidruro metálico como el LiAl(i-PrO)_2
 2 H_2 , o hidrógeno a presión en presencia de un catalizador
 adecuado como el níquel Raney o el de cobre-cromita y ope-
 3 rando a un nivel de temperaturas adecuado.

5 Alternativamente puede utilizarse para estas
 reacciones sustratos del tipo



10 en dónde R_{26} , R_{27} y R_{28} tienen las mismas características
 estructurales que R_1 - R_3 , no siendo necesario el volverlas a
 repetir, E tiene a su vez las mismas características estruc-
 15 turales que A, no siendo tampoco necesario el volverlas a
 repetir, y en dónde P y Q denotan un grupo carbonilo prote-
 gido, como por ejemplo $\text{P} = \text{Q} = \text{OEt}$, o cómo por ejemplo P,
 Q y C forman un anillo de 1,3-dioxolano. Los últimos pasos
 de la secuencia en la síntesis objeto de esta invención se-
 20 ría la regeneración del grupo carbonilo y eventualmente su
 reducción a un grupo hidroximetileno. Así por ejemplo un ace-
 tal del tipo

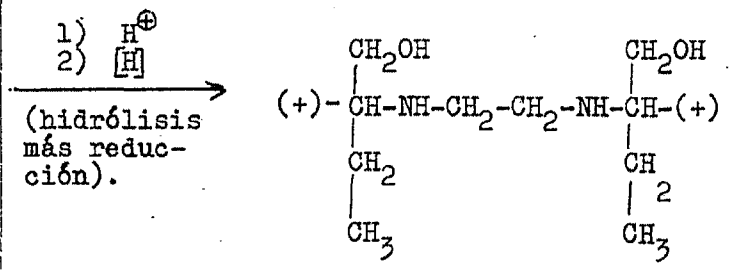
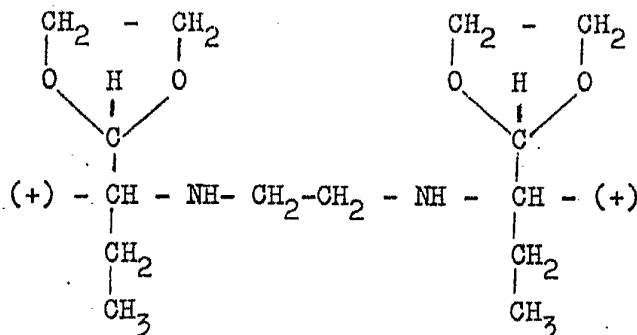


25 en dónde las R_i tienen las mismas características estructu-
 rales anteriormente citadas; y las R_j disfrutan de las mis-
 30 mas posibilidades estructurales que las R_i , puede generarse

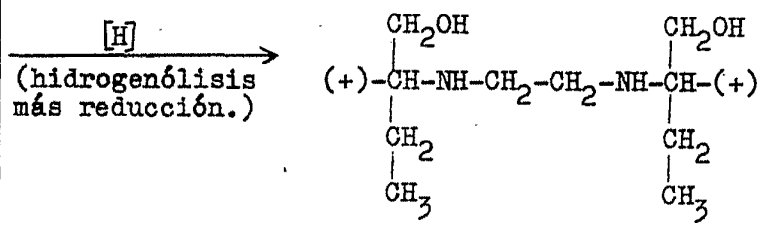
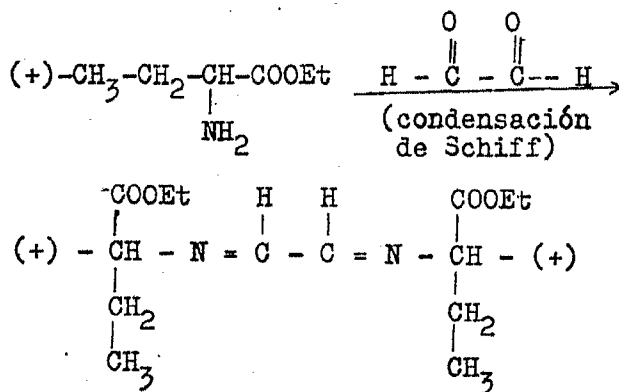
403557



1
3
10
15
20
25
30



EJEMPLO 3. id.





403557

PARTE PREPARATIVA

Esta parte se da sin que las preparaciones nombradas puedan implicar ninguna limitación al invento.

Preparación 1ª.-

A una solución de 460 g del éster etílico del ácido 2-amino-n-butírico racémico en 1,5 l de n-propanol absoluto se agregan 1250 g del ácido d-tartárico dibenzoilo; la solución se mantiene a la temperatura ambiente durante dos días, enfriándose a continuación hasta 10-15°C. De esta forma se separan 360 g de un material cristalino compuesto en su mayor parte de d-hidrotartrato dibenzoilo del d-2-aminobutirato de etilo. El precipitado se filtra y se trata con un exceso de HCl acuoso al 10%, el ácido d-tartárico dibenzoilo precipita y se filtra. La solución acuosa del clorhidrato del éster etílico del ácido d-2-aminobutírico se concentra a sequedad. El residuo seco se trata con una solución de n-butoxido sódico en n-butanol hasta pH neutro. A continuación se agrega más n-butanol hasta un volumen total de 500 ml. A esta solución se agregan 36 g de 1,2-dicloroetano. La mezcla resultante se calienta a ebullición bajo agitación energética y entonces se agregan 300 g de CaO en polvo muy fino. Después de tres horas a ebullición a reflujo se filtra en caliente la suspensión resultante. El filtrado se seca cuidadosamente. A continuación se evapora por completo el disolvente del filtrado, quedando un material a veces resinoso, a veces aceitoso, compuesto en su mayor parte por la N,N'-bis(d-1-etoxicarbonilo-1-propilo)-etilen-diamina. Este material también es secado de una forma adecuada, disolviéndose a continuación en 250 ml de éter absoluto. La solución se coloca en un embudo de decantación ci-



403557

1 Cíndrico y se deja entrar cuidadosamente y a pequeñas por-
ciones en un matraz debidamente equipado y preparado, el
cual contiene una solución de 41,8 g. de LiAlH_4 en 1225 ml
de eter absoluto. La velocidad de entrada del eter debe
5 ser tal que el éter hierva débilmente a causa del calor de
reacción. La mezcla reaccionante se hace muy viscosa al ca-
bo de corto tiempo, para entonces facilitar la agitación se
agregan de tres a cinco porciones de 150 ml de eter absolu-
to sucesivamente, la agitación se continua 30 minutos des-
10 pués de que todo el eter haya sido añadido. El exceso de
 LiAlH_4 se destruye mediante la adición de 125 ml de aceta-
to de etilo. La suspensión resultante se neutraliza con áci-
do sulfúrico acuoso al 20%. La capa etérea se separa, se
filtra, se seca y se concentra al vacío hasta que la turbí-
15 lez empieza a aparecer. A continuación se añaden a esta so-
lución 100 ml de metanol seco saturado con ácido clorhídri-
co y la suspensión entonces formada se enfria a $2-3^{\circ}\text{C}$ y se
filtra. El material cristalino que queda en el filtro se di-
suelve en agua y se neutraliza cuidadosamente con NaOH 2N.
20 A esta solución se agrega ahora otra de 18 g de NaBH_4 más
0,1 g NaOH en 400 ml de agua y a una velocidad de unos 0,5
ml por minuto, usando de vez en cuando un baño refrigerante
para mantener la temperatura de la reacción entre 20° y 25°C .
Después de haber añadido toda la solución del hidruro se
25 añade cuidadosamente HCl 5N hasta que cese la evolución e
hidrógeno y luego hasta pH neutro. A continuación se elimi-
na el agua por evaporación. El residuo, compuesto por sales
inorgánicas y por compuestos orgánicos, se suspende bajo agi-
tación enérgica en 200 ml de metanol seco a temperatura am-
30 biente, entonces se filtra la suspensión y el filtrado se sa-

403557



1 tura con HCl seco. Los cristales que entonces precipitan
se filtran, se lavan con MeOH saturado con HCl seco y se
recristalizan en EtOH. Se obtienen así 25 g del dicloruri-
drato de la N,N'-bis(1-butanol-2-ilo)etilendiamina, p.º.
5 199-202ºC. Análisis: % calculado (% hallado): C 43,3
(43,5), H 9,45 (9,81), N 10,1 (9,95).

Preparación 2ª.-

10 Se disuelven 32,5 g de 2-bromobutiraldehído
en 100 ml de benceno, a esta solución se agregan 14,5 g de
etilenglicol más unos cristales de ácido p-toluensulfónico.
Esta mezcla reaccionante se hierve a reflujo bajo continua
separación de agua y hasta que ya no se destile más azeó-
tropa. La solución bencénica resultante se lava varias ve-
ces con poca agua cada vez, se seca y a continuación se sa-
15 tura con gas amoníaco a temperatura ambiente. A continua-
ción se elimina el benceno por evaporación, el residuo se
suspende en 30 ml de agua. A esta suspensión se agregan 31
g de ácido l-glutámico. La suspensión resultante se calien-
ta bajo agitación energética a 50ºC hasta que se transforme
20 en una solución, se enfria entonces a 20-25º y se filtra.
El filtrado se diluye con etanol absoluto hasta un volumen
de 350 ml y se enfria a continuación hasta 2-3º. Al cabo de
5-10 horas se filtran los cristales precipitados durante es-
te tiempo. Así se recogen unos 12 g (este rendimiento no es
25 muy reproducible) del l-hidroglutamato del d-2-(1-amino-1-
propilo)-1,3-dioxolano, el cual no necesita ser más purifi-
cado sino que se disuelve directamente en la cantidad míni-
ma de agua a 5ºC necesaria; manteniendo esta temperatura se
agrega HCl 5N hasta un pH 3, a continuación se diluye con
30 EtOH absoluto a 5ºC hasta tres veces el volumen original.

403557



1 Se filtran los cristales que han precipitado durante estos
pasos. El filtrado se neutraliza con CaO en polvo muy fino
y a baja temperatura. Esta nueva solución se concentra has-
ta un pequeño volumen. El residuo se trata bajo agitación
5 enérgica con alcohol n-butílico y se filtra. Al filtrado
se agregan 2,1 g. de 1,2-dicloroetano más 6 g de CaO en pol-
vo muy fino, se agita enérgicamente durante 3 horas a tem-
peratura ambiente y luego 3 horas más a ebullición, después
de lo cual se destilan 2 g de disolvente y la suspensión
10 resultante se filtra en caliente. El disolvente en el fil-
trado se elimina por evaporación, el residuo se disuelve
en HCl 5N acuoso, la solución formada se agita a 25-30°C
durante 5-10 horas. A continuación se neutraliza la solu-
ción con NaOH al 25% en agua, cuidando que la temperatura
15 no suba de 15°. A esta solución se agrega ahora cuidadosa-
mente otra de 360 mg de NaBH_4 más 2 mg de NaOH en 8 ml de
agua. Después de haber añadido toda la solución del hidru-
ro se añade cuidadosamente HCl 5N hasta que cese la evolu-
ción de H_2 . A continuación se elimina el agua por evapora-
ción. El residuo se disuelve en la cantidad mínima de MeOH
20 seco a temperatura ambiente. Esta solución se satura a con-
tinuación con HCl seco, los cristales que entonces precipi-
tan se filtran, se lavan con MeOH saturado con HCl seco y
se recristalizan en EtOH. Se obtienen así 2,9 g del diclor-
hidrato de la N,N'-bis(1-butanol-2-ilo)etilendiamina. P.F.
25 198-202°C. Análisis: % calculado (% hallado): C 43,3 (43,5);
H 9,45 (9,58); N 10,1 (9,88).

Preparación 3ª.-

30 29 kg de la N,N'-bis(1-etoxicarbonilo-1-pro-
pilo)etilendiamina seca, preparada por ejemplo según el mé-

403557



5 todo descrito en el ejemplo 1, se disuelven en una mezcla
de 0,50 kg de tetrahydroquinolina más 2,0 kg de etanol ab-
soluta más 10 kg de fenol seco. A esta solución se adicio-
na a porciones 2,3 kg de sodio dividido en pequeños trozos.
Para acabar de disolver las últimas porciones de sodio se
calienta la suspensión a temperaturas cada vez más elevadas,
acabando con la temperatura de ebullición del disolvente,
la cual se mantiene durante una hora. Después de este tiem-
po se agrega más etanol absoluto hasta la completa solución
10 del sodio. A continuación se enfría la mezcla a temperatura
ambiente y se satura cuidadosamente con HCl seco. Los cris-
tales precipitados se filtran, se secan, y se recrystalizan
varias veces en etanol absoluto. Así se obtienen 10,3 kg del
dichlorhidrato de la N,N'-bis(1-butanol-2-ilo)etilendiamina,
15 p.f. 198-201°C. Análisis: % calculado (%hallado): C 43,3
(42,9); H 9,45 (9,77); N 10,1 (9,96).

Preparación 4a.-

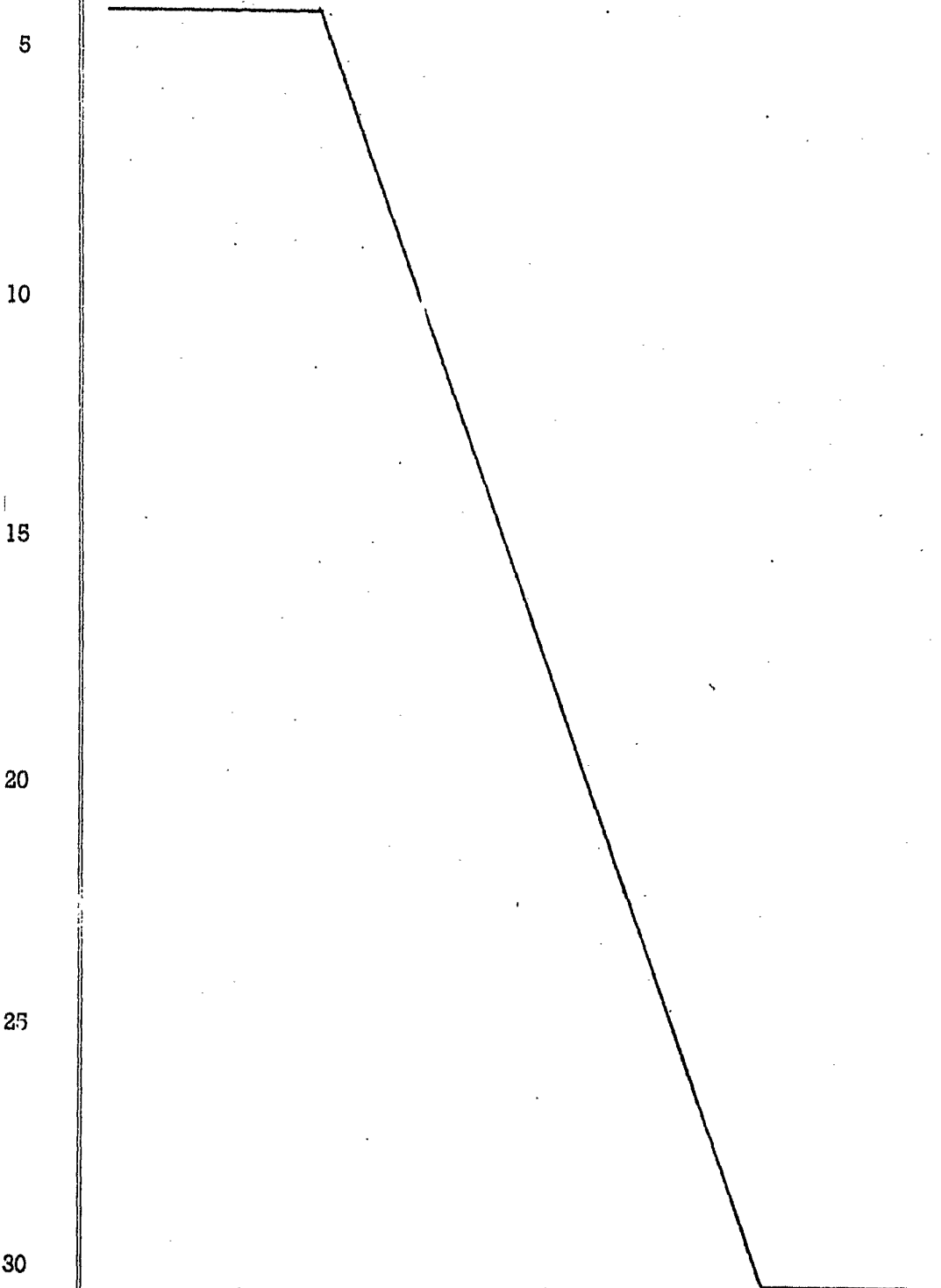
20 29 g de la N,N'-bis(1-etoxicarbonilo-1-pro-
pilo)etilendiamina seca, preparada por ejemplo según el mé-
todo descrito en el ejemplo 1, se disuelven en 200 ml de
etanol absoluto. A esta solución se agregan 15 g de cromito
cobre. Esta mezcla se introduce en un autoclave, se somete
a una presión de hidrógeno de 400 atmósferas y se calienta
a 170°C. Cuando el consumo de H₂ cesa se elimina la presión
25 de hidrógeno y la temperatura se baja a la ambiente, la sus-
pensión resultante se filtra. El filtrado se satura con HCl
seco, el precipitado se filtra. Los cristales así obtenidos
se recrystalizan en EtOH absoluto. Así se obtienen 7,2 g del
dichlorhidrato de la N,N'-bis(1-butanol-2-ilo)etilendiamina;
30 p.f. 199-202°C. Análisis: % calculado (% hallado): C 43,3



403557

1 (43,7); H 9,45 (9,86); N 10,1 (9,76).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



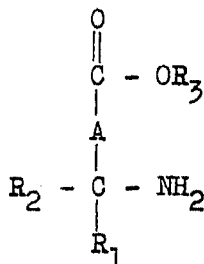


REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la obtención de nuevos derivados diaminaados, que consiste en alquilar en el átomo de nitrógeno una o dos moléculas de un aminoéster: dextrógiro de fórmula:

3

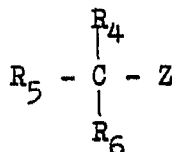


10

donde R₁, R₂ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o superior, lineal o ramificado, que puede estar sustituido con uno o varios grupos funcionales inertes en las condiciones de reacción o que experimentan reacciones que no afectan a la naturaleza esencial de la molécula o bien R₁, R₂ y R₃ pueden estar unidos entre sí formando un anillo carboaromático o heteroaromático y A no representa nada o es un radical como el definido al tratar de R₁, R₂ y R₃, empleando como agente alquilante un reactivo del tipo

15

20

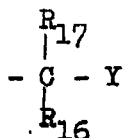


25

donde Z es un grupo funcional que puede abandonar la molécula por ataque nucleofílico y R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno o grupos alquilo como los definidos al tratar de R₁, R₂ y R₃ (en cuyo caso la reacción se produce con una molécula del aminoéster) o bien R₄ puede ser un grupo de fórmula



30





1 donde R_{16} y R_{17} representan lo mismo que los radicales R
ya descritos e Y es igual a Z o bien un grupo funcional di-
ferente capaz también de abandonar la molécula ante un ata-
que nucleofílico (en cuyo caso la reacción se produce con
5 dos moléculas del aminoéster), en presencia de una base y
después hidrogenolizar con un agente de hidrogenación ade-
cuado.

2. Un procedimiento según la Reivindicación
1, en el que la base empleada es hidróxido sódico.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación
1, en el que la hidrogenolisis se realiza empleando un hi-
druro metálico.

4. Un procedimiento según la Reivindicación
3, en el que el hidruro metálico es $LiAl(i-PrO)_2H_2$.

15 5. Un procedimiento según la Reivindicación
1, en el que la hidrogenolisis se realiza empleando hidró-
geno a presión, en presencia de un catalizador adecuado.

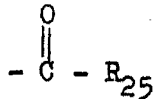
6. Un procedimiento según la Reivindicación
5, en el que el catalizador es níquel Raney.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación
5, en el que el catalizador es cobre-cromita.

8. Un procedimiento según la Reivindicación
1, en el que la hidrogenólisis se realiza por reacción de
Bouveault-Blanc.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación
1, en el que cualquiera de los radicales R_4 , R_5 o R_6 unido
a Z representa un átomo de oxígeno, otro de estos radica-
les tiene el significado antes descrito y el radical res-
tante tiene el significado antes descrito o bien represen-
30 ta un grupo

403557



1

en cuyo caso el compuesto obtenido es una imina o una di-
 imina, respectivamente, que después es hidrogenada en el
 enlace o enlaces C=N antes de ser sometida a la hidrogeno-
 lisis descrita en las reivindicaciones anteriores.

5

10. Un procedimiento según la Reivindica-
 ción 1, en el que A es nulo, R₁ es H, R₂ es etilo, R₃ es
 etilo, Z es Cl, R₄ es -CH₂Cl y R₅ y R₆ son H.

10

11. Se reivindica por último, como objeto
 sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se
 solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS
 DERIVADOS DIAMINADOS".

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado
 en la presente memoria descriptiva que consta de veinticu-
 tro páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 junio 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30