



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 009**

51 Int. Cl.:  
**C08J 3/24** (2006.01)  
**C08F 8/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03018068 .1**  
96 Fecha de presentación : **08.08.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1396517**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados.**

30 Prioridad: **03.09.2002 AT A 1310/2002**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.09.2011**

73 Titular/es:  
**DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG.**  
**St.-Peter-Strasse 25**  
**4021 Linz, AT**

72 Inventor/es: **Stanek, Michael;**  
**Wagner, Marion;**  
**Schoppel, Gerhard;**  
**Häubl, Georg;**  
**Wressnegger, Ernst y**  
**Raml, Walter**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 009 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados

5 El invento se refiere a un procedimiento técnico para la preparación de polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados, que se emplean, por ejemplo, en la medicina para la disminución del nivel de colesterol por fijación de los ácidos biliares o respectivamente de sales de ácidos biliares, tales como, por ejemplo, el hidrocloreto de colesvelam.

10 La preparación de estos polímeros se efectúa en este caso en varias etapas, tales como una reticulación, un desmenuzamiento, una alquilación, un lavado con varias etapas de lavado entre las etapas individuales y una desecación.

15 Los procedimientos conocidos hasta ahora a partir del estado de la técnica, tal como, por ejemplo, a partir de los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 98/43653; WO 99/33452; WO 99/22721; del documento de patente de los EE.UU. US 5.496.545; del documento de patente europea EP 0.909.768; de los documentos WO 99/34786; WO 98/29107; WO 00/32656, WO 02/22695, de la cita bibliográfica Polymer Preprints 2000, 41(1), 735, etc., para la preparación de polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados, por ejemplo, mediante una reticulación de un hidrocloreto de poli(alil-amina) con epíclorhidrina, y una subsiguiente alquilación, por ejemplo con bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio y 1-bromo-decano, tienen el inconveniente de no ser adecuados para un proceso de producción a escala técnica.

20 En el caso de la primera etapa de procedimiento, la reticulación, un endurecimiento incontrolado en el recipiente de reacción conduce a la formación de un bloque de polímero, con lo que pueden aparecer daños en el equipo, por ejemplo, en el dispositivo agitador. Adicionalmente, se plantean unos elevados requisitos a un equipo técnico de gelificación en lo que se refiere a una purificación intermedia eficiente de las cargas.

25 El desmenuzamiento del gel en bruto endurecido se efectúa, de acuerdo con el estado de la técnica, de un modo relativamente incontrolado, por ejemplo mediante trituración por agitación del cuerpo del gel en un recipiente. Puesto que después de esta etapa se presentan unas partículas de tamaños distintos, no se garantiza una homogeneidad en las siguientes reacciones químicas y en las etapas de lavado, lo que conduce a una formación aumentada de productos secundarios y a una peor eficiencia del lavado.

30 Una posibilidad para la producción de pequeñas partículas con las propiedades mecánicas deseadas la constituye, de acuerdo con el estado de la técnica, la polimerización en suspensión, pero para este procedimiento se requieren unos disolventes adicionales.

35 El lavado del gel en bruto sirve predominantemente para la eliminación de la sal inorgánica que se ha formado en la etapa precedente, y se efectúa, de acuerdo con el estado de la técnica, por medio de agua, y de manera eventual subsiguientemente con un alcohol, tal como isopropanol o metanol. En este caso, repercute muy desventajosamente el hecho de que los geles en bruto se hinchan muy fuertemente con agua (en 5 - 40 veces) y que por consiguiente se trata de unas etapas de procedimiento que trabajan con grandes volúmenes y son antieconómicas. Además, los muy malos rendimientos de filtración de estos geles repercuten dificultando adicionalmente. Puesto que el agua tiene un efecto perturbador en la siguiente etapa (la alquilación), ella es desplazada en algunos procedimientos con ayuda de isopropanol. Por consiguiente, se introduce un disolvente adicional en el proceso, lo que, entre otras cosas, trae consigo la implementación de un tratamiento por separado de los disolventes.

40 La desecación del gel en bruto en el estado humedecido con agua es descrita según el estado de la técnica como muy laboriosa, con unos típicos períodos de tiempo de desecación de 1 semana. Aceptando la desventaja ya descrita de un disolvente necesario adicionalmente, un gel en bruto humedecido con isopropanol se puede secar más fácilmente. Junto a la desventaja general de una desecación como una complicada y costosa etapa de procedimiento, en el caso de la desecación del gel en bruto pasa a ser relevante todavía su alta sensibilidad frente a la oxidación. El gel en bruto contiene, por cierto, al contrario que el producto final alquilado, unos grupos amino no protonados, que con trazas de oxígeno pueden formar productos secundarios.

45 La subsiguiente etapa es la alquilación, por ejemplo, con bromo-decano y bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio. En el caso de la preparación de bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio, de acuerdo con el estado de la técnica, tal como se describe en la cita Synth. Commun. (1999), 29 (14), 2393-2398, los rendimientos, con un valor de 78 %, son bajos, los períodos de tiempo de reacción, con una duración de 24 horas, son muy largos, y los disolventes utilizados, tal como en este caso tetrahidrofurano, que en el caso de un tratamiento del disolvente, tiende muy grandemente a la formación de peróxidos, son desventajosos desde el punto de vista de la técnica de procesos y además son caros. Otros procedimientos de preparación tal como los que se describen en la cita de A. Gray y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 77, 3648 (1955), presentan ciertamente unos mejores rendimientos en bruto, pero tienen la desventaja del asimismo prolongado período de tiempo de reacción de un día, del elevado exceso requerido de dibromohexano (de 1,5 veces) y de la utilización de benceno como disolvente, que es dañino tanto para los seres humanos como también para el medio ambiente. Debido a la escasa calidad del producto en bruto, en este caso se tiene que recrystalizar además a partir de terc.-butanol, lo que implica un gasto adicional para el tratamiento del disolvente.

50 En el caso de la alquilación se trata de una reacción heterogénea, en la que el tamaño de las partículas y también la distribución de tamaños de granos del gel en bruto empleado desempeñan un gran cometido. Esta circunstancia no es tomada en cuenta en el caso de los procedimientos de alquilación actuales, de tal manera que durante las

reacciones controladas por difusión resultan unas cantidades incontroladas de productos secundarios halogenados, tales como, por ejemplo, clorodecano y/o un cloroquate (producto cuaternario clorado), y en el caso de la utilización de metanol como disolvente en combinación con una lejía de sosa acuosa (solución acuosa de hidróxido de sodio), resultan unos productos secundarios, tales como metoxi-decano y/o un metoxi-quate, etc. Otra desventaja de los procedimientos de alquilación usuales hasta ahora la constituyen los insatisfactorios rendimientos de alquilación y los largos períodos de tiempo de reacción.

En el caso de los procedimientos de acuerdo con el estado de la técnica, debido a los diferentes tamaños de partículas, en las subsiguientes etapas de lavado se presentan parcialmente también unos períodos de tiempo de filtración que son extremadamente largos (p.ej. de 24 horas). Además, la considerable proporción de impurezas orgánicas volátiles tiene que ser eliminada a continuación desde los polímeros o respectivamente los geles mediante varios lavados con unas mezclas de un alcohol y NaCl, o lavados con un alcohol.

El documento WO 02/48209 describe un proceso para la producción de un hidrocloreto de poli(alil-amina) reticulado con epiclrorhidrina, inclusive la purificación del gel alquilado con metanol. El lavado con metanol se efectúa sin embargo mediante una suspensión repetida 4 veces del gel mediando agitación. Este modo de proceder es ciertamente adecuado para las necesidades de los laboratorios, pero en el caso de la realización a escala industrial conduce a un considerable consumo de disolventes.

Los documentos WO 96/39449 y WO 95/34585 describen también en cada caso un proceso en el que el lavado del gel alquilado se lleva a cabo mediante suspensión en cargas y, como consecuencia de ello, también se utilizan grandes cantidades de disolventes.

Puesto que el comportamiento de hinchamiento de los geles fluctúa de un modo relativamente fuerte durante las etapas individuales de lavado y el contenido de sustancias secas de los geles es en general muy pequeño (de entre 8 - 40 %), a la disposición y a la elección de los dispositivos de lavado les corresponde una importancia especial, con el fin de, por una parte, mantener alto el caudal de realización y, por otra parte, mantener pequeño el consumo de disolventes de las soluciones de lavado. Un punto adicional lo constituye el tratamiento del disolvente.

Por consiguiente, fue una misión del presente invento encontrar un procedimiento para la preparación de unos geles o respectivamente de unos polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados, que sea adecuado para un proceso de producción a escala técnica. El objetivo fueron en particular unos procesos técnicos destinados a la preparación de unos geles en bruto (por reticulación), su lavado, su desecación y su alquilación, la preparación de unas sales cuaternarias de halógeno-alquil-amonio, tales como, por ejemplo, bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio, así como la adaptación consecuente de estos procesos, con el fin de llegar finalmente a un proceso de preparación lo más sencillo y eficiente que sea posible mediando garantía de los requisitos de calidad (una formación lo más pequeña que sea posible de productos secundarios) y de un alto rendimiento.

Inesperadamente, el problema planteado por esta misión se pudo resolver mediante un procedimiento de preparación, en el que se encontraron no sólo unas etapas individuales óptimas para realizar la reticulación, el desmenuzamiento del gel en bruto, el lavado del gel, la preparación de los reactivos de alquilación y la alquilación, sino que también se pudieron eliminar totalmente una etapa entera y un disolvente.

Un objeto del invento es por lo tanto un procedimiento para la preparación de geles de polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados, que está caracterizado porque un gel en bruto obtenido por polimerización y reticulación, acabado de gelificar y cortado

a) se lava con metanol en un recipiente con sistema de agitación o en un filtro de succión con dispositivo agitador, realizándose la aportación del disolvente desde el fondo del recipiente con sistema de agitación o del filtro de succión con dispositivo agitador, o por la cabeza en el recipiente con sistema de agitación o en el filtro de succión con dispositivo agitador, y la filtración con succión del medio de lavado consumido se efectúa a través de un tubo de inmersión y

b) el gel en bruto lavado de esta manera se alquila a continuación con un agente de alquilación, después de lo cual

c) se lleva a cabo un lavado con una mezcla de metanol y cloruro de sodio en una columna de lavado que se hace funcionar de manera continua, o en una torre de lavado o en un recipiente con sistema de agitación, presentándose la torta del gel, después de una filtración de la suspensión del gel, en forma de un lecho estático o agitado, y efectuándose desde el fondo la aportación de la solución de metanol y de cloruro de sodio, y

d) se llevan a cabo un lavado con cloruro de sodio y un lavado con agua mediante rociadura del lecho del gel con una solución de lavado o mediante un lavado en suspensión en un filtro de succión con dispositivo agitador o en un recipiente con sistema de agitación o en una columna de lavado que se hace funcionar continuamente.

En el caso del procedimiento conforme al invento se preparan unos polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados.

En los casos de estos polímeros se trata de unos polímeros, que se describen por ejemplo en los documentos WO 00/32656, WO 00/38664, WO 99/33452, WO 99/22721, WO 98/43653, WO 02/22696, US 5.624.963 y US 5.496.545, así como en la cita bibliográfica Polymer Preprints 2000, 41(1), 735.

Para el procedimiento conforme al invento se adecuan en particular unos polímeros catiónicos. A los polímeros

catiónicos pertenecen, entre otros, aquellos polímeros que contienen un átomo de N de amina, tales como por ejemplo grupos amino primarios, secundarios o terciarios o sales de éstos, grupos amonio cuaternarios y/o grupos amonio espirobicíclicos. Unos grupos catiónicos adicionales comprenden grupos amidino, guanidino, imino, etc. El polímero catiónico se distingue porque tiene una carga eléctrica positiva en el caso del valor del pH fisiológico.

5 Ejemplos de polímeros catiónicos adecuados comprenden poli(vinil-aminas), poli(alil-aminas), poli(dialil-aminas), poli(vinil-imidazoles), poli(dialil-alquil-aminas), poli(etilenimina) etc., así como unos polímeros que contienen las unidades repetitivas, que se conocen, por ejemplo, a partir de los documentos WO 00/32656, página 7f; WO 98/43653, página 4f; US 5.496.545, columnas 2 hasta 4; US 5.624.963; WO 98/29107, etc.

10 Los polímeros empleados para el procedimiento conforme al invento tienen además unos iones de signo contrario, que están cargados negativamente. Estos iones de signo contrario pueden ser iones orgánicos o inorgánicos o unas combinaciones de éstos. Unos iones adecuados comprenden asimismo los iones de signo contrario conocidos a partir del estado de la técnica, que ya se ha citado. Ejemplos de unos iones inorgánicos apropiados son los de halogenuros, en particular el de cloruro, los de fosfatos, fosfitos, carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, bisulfatos, hidróxidos, nitratos, persulfatos, sulfitos y sulfuros. Ejemplos de iones orgánicos adecuados son los de acetatos, 15 ascorbato, benzoatos, lactato, fumarato, maleato, piruvato, citratos, dihidrógeno-citratos, hidrógeno-citratos, propionato, butirato, oxalatos, succinatos, tartratos, colatos, etc.

En una primera etapa de procedimiento, los polímeros, que se pueden obtener mediante una polimerización de los correspondientes monómeros de acuerdo con el estado de la técnica, son reticulados.

20 Unos agentes de reticulación adecuados comprenden los agentes de reticulación que se conocen a partir de las citas bibliográficas ya citadas. Ejemplos de ellos son epiclorhidrina, dicloruro de succinilo, etilendiamina, tolueno-diisocianato, diacrilatos, dimetacrilatos, metilen-bis-acrilamidas, dicloroetano, dicloropropano, etc.

25 De manera preferida, la reticulación se distribuye entre 2 reactores, con lo que se evitan los problemas que se presentan de acuerdo con el estado de la técnica, tales como un endurecimiento incontrolado en el recipiente de reacción. En un reactor de mezcla adecuada, de manera preferida con una superficie de acero inoxidable muy pulida, con unas boquillas CIP (acrónimo del inglés "clean in place" = limpias in situ) instaladas, una solución acuosa del correspondiente polímero, tal como, por ejemplo, una solución al 50 % de un hidrocloruro de poli(alil-amina) con agua y una lejía de sosa, de manera preferida al 30 % hasta 60 %. En este caso, se ajusta un valor del pH de 7,5- 30 14. Se prefiere un valor del pH de 9,5-10,6 y se prefiere especialmente uno de 9,8 a 10,4. La temperatura de mezcla se sitúa en 0 hasta 90°C, de manera preferida en 5-30°C y de manera especialmente preferida en 10-15°C.

A continuación, esta mezcla de reacción se transfiere de manera preferida a un adecuado reactor de gelificación y se carga el correspondiente agente de reticulación, tal como, por ejemplo, epiclorhidrina, para realizar la reticulación. Para realizar la reticulación previa, la mezcla de reacción se agita durante 1 hasta 240 minutos, de manera preferida 35 durante 10 hasta 120 minutos, y de manera especialmente preferida durante 15 hasta 30 minutos. Una agitación demasiado breve conduce a una mezcla de reacción de dos fases y como consecuencia de ello a un producto heterogéneo, mientras que una agitación demasiado larga conduce a un endurecimiento incontrolado en el recipiente de gelificación.

40 La mezcla reticulada previamente se carga entonces en unos recipientes adecuados de endurecimiento, y, de acuerdo con el estado de la técnica, se endurece dejándola reposar.

45 El reactor de gelificación y las conducciones tubulares que han entrado en contacto con el gel reticulado previamente se limpian conforme al invento con agua. El reactor de gelificación posee, con el fin de conseguir una limpieza eficiente, de manera preferida una superficie de acero inoxidable muy pulida así como unas boquillas CIP.

50 El gel en bruto endurecido se corta para dar una forma definida. El desmenuzamiento del gel en bruto para dar una forma definida, de manera preferida en forma de cubos con una longitud de aristas de 1 a 3 mm, y con una distribución definida de tamaños de granos, se efectúa de manera preferida de acuerdo con la solicitud de patente austriaca A 1630/2001.

Mediante el desmenuzamiento para dar una forma definida, conforme al invento se garantiza la homogeneidad requerida para las siguientes etapas de reacción y de lavado.

55 El lavado del gel en bruto se efectúa conforme al invento después de haber cortado el gel en bloque, a causa de la compresibilidad del gel de manera preferida en un recipiente con sistema de agitación o en un filtro de succión con dispositivo agitador, efectuándose de manera especialmente preferida la aportación del disolvente desde el fondo del recipiente con sistema de agitación o del filtro de succión con dispositivo agitador y efectuándose la filtración con succión del medio de lavado consumido a través de un tubo de inmersión, hasta que se haya alcanzado un determinado valor límite en agua. En caso necesario, al realizar la alimentación desde el fondo se puede también 60 agitar.

Sin embargo, la aportación del disolvente se puede efectuar también por la cabeza en el recipiente con sistema de agitación o en el filtro de succión con dispositivo agitador.

Conforme al invento, el lavado del gel en bruto se efectúa exactamente con el disolvente, es decir con metanol, en el que también se lleva a cabo la alquilación.

65 Inesperadamente, mediante el lavado exclusivamente con metanol se consiguen todavía más ventajas en comparación con el estado de la técnica (por ejemplo, Polymer Preprints 2000, 41(1) página 735-736).

Mediante el lavado conforme al invento con metanol, en lugar de con agua y a continuación con isopropanol, se evita el fuerte hinchamiento del gel en bruto en agua. Además, se evitan unas etapas de procedimiento con grandes volúmenes y antieconómicas, que son necesarias en el caso de la utilización de agua, y se evitan unos malos rendimientos de filtración de los geles hinchados en agua.

5 Mediante la eliminación de isopropanol desde el proceso, se suprime el tratamiento del disolvente, que es necesario en caso contrario para el isopropanol. En contraposición con la sencilla destilación de metanol, el tratamiento de isopropanol sólo se puede llevar a cabo de un modo muy difícil y complicado desde el punto de vista de técnica de procesos. Para esto, es necesario, en efecto, un procedimiento con membranas o una destilación con extracción.

10 Un adicional tratamiento del disolvente en comparación con el estado de la técnica no es necesario, puesto que el metanol ya está contenido de nuevo en la etapa consecutiva de alquilación.

Mediante el procedimiento conforme al invento se aumenta el rendimiento de lavado por medio de un ahorro de la cantidad de la solución de lavado que se requiere en total, en comparación con el estado de la técnica antes mencionado.

15 Además, al realizar el lavado mediante filtración con succión del líquido de lavado sobrenadante por medio de un tubo de inmersión desde el recipiente de lavado, en contraposición a la utilización de unos aparatos convencionales de filtración, tales como una centrifugadora o un filtro de succión, se ahorran equipo y tiempo para las cargas.

De acuerdo con el estado de la técnica, a continuación del lavado se efectúa la desecación del gel en bruto.

20 Conforme al invento, en conexión con la utilización antes descrita del mismo disolvente, tanto al realizar el lavado del gel en bruto así como también al realizar la alquilación, es superflua una desecación del gel en bruto. De esta manera resultan, por su parte, unos considerables ahorros de equipo, manipulación y tiempo para las cargas.

En la siguiente etapa se efectúa la alquilación del gel en bruto.

25 Al llevar a cabo la reacción técnica de alquilación, es decisivo el empleo de un gel con las correspondientes propiedades mecánicas, un tamaño definido de granos y una estrecha distribución de tamaños de granos. Además, el proceso se tiene que ejecutar de tal manera que estas propiedades no se pierdan en ninguna de las etapas. Para esto, es necesario proteger lo más que sea posible al gel frente a una sollicitación mecánica, por ejemplo mediante una reducción drástica de los períodos de tiempo de agitación. Inesperadamente, en la instalación técnica, en el caso de ciertas operaciones, solamente se determinaron unos muy breves períodos de tiempo de agitación necesarios, situados en la región de unos pocos minutos. Se encontró que siempre es necesario realizar una breve mezcladura forzada mediante un agitador, al realizar la introducción de las materias primas y de los reactivos, y después de ésta, pero que, sin embargo, a continuación, es suficiente realizar la mezcladura por convección poniendo en ebullición a reflujo.

35 En el caso de la alquilación conforme al invento, a la suspensión del gel agitada en metanol se le añaden los correspondientes agentes de alquilación.

Por el concepto de agentes de alquilación se han de entender unos reaccionantes que, cuando se hacen reaccionar con un polímero reticulado, dan lugar a que un grupo alquilo o un derivado de éste, tal como, por ejemplo, un grupo alquilo sustituido, etc., sea fijado covalentemente a uno o varios de los átomos de N en el polímero.

40 Unos agentes de alquilación adecuados son en este caso, unos compuestos de la fórmula RX, que tienen un grupo alquilo o un derivado de alquilo con 1 hasta 24 átomos de C (R), que está o respectivamente están fijado(s) a un grupo lábil (X), tal como los que se conocen a partir del estado de la técnica ya citado.

45 Conforme a ello, **R** es un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico con 1 hasta 24 átomos de C, de manera preferida con 4 hasta 20 átomos de C, o un derivado de alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, de manera preferida de C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>, un grupo aralquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>, un grupo alquil-amonio de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, de manera preferida de C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>, o un grupo alquil-amido de C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, de manera preferida de C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>.

50 **X** es un grupo lábil electrófilo, por ejemplo escogido entre el conjunto que se compone de los halogenuros, tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro o, por ejemplo, un grupo lábil tal como epoxi, tosilato, mesilato o triflato. El agente de alquilación puede contener en este caso uno o varios grupos lábiles.

55 Ejemplos de agentes de alquilación preferidos son halogenuros de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, tales como, por ejemplo, un halogenuro de n-butilo, un halogenuro de n-hexilo, un halogenuro de n-decilo, un halogenuro de n-dodecilo, un halogenuro de tetradecilo, un halogenuro de n-octadecilo, etc., dihalógeno-alcanos de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> tales como, por ejemplo, 1,10-dihalógeno-decano, etc., halogenuros de hidroxialquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, tales como, por ejemplo, 11-halógeno-1-undecano, etc., halogenuros de aralquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, tales como, por ejemplo, un halogenuro de bencilo, halogenuros de bencilo sustituidos, etc., sales de (alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>)-epoxi-amonio, tales como, por ejemplo, una sal de glicidilpropil-trimetil-amonio, etc., epoxi-alquil-amidas de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, tales como por ejemplo N-(2,3-epoxi-propano)butiramida, N-(2,3-epoxi-propano)hexanamida, etc., sales de halógeno-alquil-amonio de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, tales como, por ejemplo, una sal de (4-halógeno-butil)-trimetil-amonio, una sal de (6-halógeno-hexil)-trimetil-amonio, una sal de (8-halógeno-octil)-trimetil-amonio, una sal de (10-halógeno-decil)-trimetil-amonio, una sal de (12-halógeno-dodecil)-trimetil-amonio, etc. Unos agentes de alquilación preferidos son bromo-decano y bromuro de 6-bromo-hexil-trimetil-amonio.

60 Para realizar la preparación de bromuro de 6-bromo-hexil-trimetil-amonio, en la bibliografía ya se han descrito un gran número de procedimientos, que tienen sin embargo todos ellos diversas desventajas, tales como, por ejemplo, unos bajos rendimientos, una mala calidad y/o unos largos períodos de tiempo de reacción. Un ejemplo de ellos es

el de la cita Mol. Cryst. Liquid Cryst. Inc. Nonlin. Opt., tomo 161, 1998, 385-394.

Inesperadamente, se ha encontrado por fin un procedimiento para la preparación de unas sales cuaternarias de halógeno-alquilo, tales como, por ejemplo, bromuro de 6-bromo-hexil-trimetil-amonio, que proporciona unas sales cuaternarias de halógeno-alquil-amonio en unos rendimientos de espacio-tiempo más altos, con una calidad más alta y mediando evitación de la formación de productos secundarios.

En el caso de un procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de halógeno-alquil-amonio, se hacen reaccionar trimetil-amina y un dihalógeno-alcano de  $C_3-C_{24}$  en acetato de etilo a una temperatura de  $-15^{\circ}C$  a  $+100^{\circ}C$  y a una presión de 1 a 10 bares, después de lo cual se enfría la mezcla de reacción después de 5 hasta 15 horas y se filtra, y se seca la sal cuaternaria de halógeno-alquil-amonio que se ha obtenido de esta manera.

Unos apropiados dihalógeno-alcanos de  $C_3-C_{24}$  son, por ejemplo, 1,3-dibromo-propano, 1,4-dibromo-butano, 1,5-dibromo-pentano, 1,6-dibromo-hexano, etc. De manera preferida, se emplea 1,6-dibromo-hexano.

La reacción se efectúa en acetato de etilo como disolvente. En este caso se puede añadir dosificadamente la trimetil-amina al correspondiente dihalógeno-alcano de  $C_3-C_{24}$  en acetato de etilo, o también, a la inversa, se puede añadir el correspondiente dihalógeno-alcano de  $C_3-C_{24}$  a la trimetil-amina en acetato de etilo. El dihalógeno-alcano de  $C_3-C_{24}$  se emplea en un pequeño exceso referido a la trimetil-amina. Se prefiere una relación molar de la trimetil-amina al dihalógeno-alcano de  $C_3-C_{24}$  de 1:1,01 hasta 1:1,10.

La temperatura de reacción es de  $-15^{\circ}C$  hasta  $+100^{\circ}C$ , de manera preferida de 15 hasta  $70^{\circ}C$  y de manera especialmente preferida de 30 hasta  $65^{\circ}C$ . En este caso, la temperatura se puede aumentar escalonadamente mediante un gradiente de temperaturas.

La reacción se lleva a cabo a una presión de 1 a 10 bares.

Después de aproximadamente 5 hasta 15 horas, la mezcla de reacción se enfría y se filtra. El material cristalizado, que se ha obtenido, se lava posteriormente con acetato de etilo y se seca.

Las sales de halógeno-alquil-amonio, tales como por ejemplo bromuro de 6-bromo-hexil-trimetil-amonio, se obtienen en unos rendimientos de 95 a 98 % y en una pureza de hasta 100 %, y por consiguiente se pueden emplear ulteriormente de manera directa sin más tratamiento como un agente de alquilación.

De manera preferida, para la alquilación se emplea bromuro de 6-bromo-hexil-trimetil-amonio, que se había preparado mediante el procedimiento antes mencionado.

En el caso de la reacción de alquilación se pueden añadir uno o varios agentes de alquilación.

Los agentes de alquilación se emplean según sea el grado de alquilación que se desee. La síntesis del hidrocloreto de colesevelam debe proporcionar, por ejemplo, una estructura polimérica, en la que aproximadamente 12 % de las aminas del entramado de la poli(alil-amina) están reticuladas, aproximadamente 40 % de las aminas del entramado de la poli(alil-amina) están provistas de grupos decilo y aproximadamente 34 % de las aminas del entramado de la poli(alil-amina) están provistas de grupos trimetil-hexil-amonio, así como aproximadamente 14 % de las aminas del entramado de una poli(alil-amina) permanecen conservadas en forma de aminas primarias (Polymer Preprints 2000 41(1), 735-736). La determinación de los diferentes grados de alquilación puede ser muy sencilla, en comparación con una sustancia de referencia elegida, mediante un análisis de la relación de C/N y del número de las aminas libres (aminas valorables).

La adición de los agentes de alquilación se efectúa a una temperatura comprendida entre  $5$  y  $90^{\circ}C$  y a una presión de 1 - 3 bares.

Antes o después de la adición, por ejemplo el gel suspendido en metanol se puede calentar a 25 hasta  $90^{\circ}C$ , de manera preferida a 35 hasta  $65^{\circ}C$  y de manera especialmente preferida a la temperatura de ebullición del metanol.

De manera preferida, con el fin de tratar moderadamente al gel, el dispositivo agitador del recipiente de alquilación se conecta sólo periódicamente (p.ej. cada 30 minutos) y en cada caso sólo por un breve período de tiempo (p.ej. de 2 - 3 minutos) durante la fase de calentamiento.

Después de la adición del o de los agente(s) de alquilación, la mezcla de reacción se mezcla a fondo todavía, estando situado el período de tiempo de mezcladura a fondo entre 1 y 60 minutos, de manera preferida entre 5 y 50 minutos y de manera especialmente preferida entre 10 y 40 minutos.

A continuación, se comienza con la adición de una base. Como base se adecuan para esto, en dependencia del disolvente utilizado, NaOH, KOH,  $NH_4OH$ , LiOH,  $Ca(OH)_2$ ,  $Ba(OH)_2$ , NaH y  $NaNH_2$ . De manera preferida, se emplea NaOH.

La adición de la base se efectúa preferiblemente en varias porciones.

De manera preferida, para el tratamiento moderado del gel, el dispositivo agitador del recipiente de alquilación sólo se conecta durante el proceso de carga de la base y durante un breve período de tiempo (p.ej. de 10 minutos) después de ésta. En particular, se encontró que la mezcladura a fondo convectiva es totalmente suficiente debido a la ebullición a reflujo durante unos períodos de tiempo de reacción posterior que son eventualmente más largos (típicamente de 8-10 horas).

La reacción de alquilación ha finalizado cuando han reaccionado por lo menos 95 hasta 99 % de los agentes de alquilación, lo que tiene lugar conforme al invento más rápidamente en un 30 % en comparación con el estado de la técnica.

Después del final de la reacción, el gel se reprotona en metanol mediante adición de un ácido.

De manera preferida, para el tratamiento moderado del gel, el dispositivo agitador del recipiente de alquilación sólo

se conecta durante el proceso de carga del ácido y durante un breve período de tiempo (p.ej. de 10 minutos) después de ésta.

Como ácidos para la reprotonación se adecuan todos los ácidos minerales y todos los ácidos orgánicos que conducen a los iones de signo contrario que ya se han expuesto antes.

Éstos son, por ejemplo, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> etc., así como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido pirúvico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido tartárico, etc.

En caso deseado, la reprotonación del gel alquilado se puede efectuar, sin embargo, también al final de uno o varios lavados con metanol y/o con una mezcla de metanol y una sal, por ejemplo, NaCl.

El lavado con una mezcla de metanol y cloruro de sodio en la etapa c) se puede efectuar conforme al invento después de la alquilación, tal como se ha descrito para el lavado del gel en bruto. De manera especialmente preferida, el lavado se efectúa en una torre de lavado o en un recipiente con sistema de agitación, presentándose la torta del gel, después de una filtración de la suspensión del gel, en un lecho estático o agitado, y efectuándose la aportación de la solución de metanol y de cloruro de sodio desde el fondo, y efectuándose la filtración con succión del líquido de lavado sobrenadante a través de un tubo de inmersión, hasta que se haya alcanzado un determinado valor límite de los productos secundarios orgánicos. Tan pronto como se haya alcanzado éste, en caso necesario la torta del gel se puede filtrar hasta sequedad. Eventualmente, la torta del gel se puede lavar en una columna de lavado que se hace funcionar continuamente (véase la Figura 1).

Con el fin de intercambiar a continuación los iones de bromuro de los grupos amonio cuaternarios por iones de cloruro, conforme al invento, después del lavado con una mezcla de metanol y cloruro de sodio, se efectúa el lavado con una solución de cloruro de sodio. De manera especialmente preferida, se utiliza una solución de cloruro de sodio, que tiene una concentración más pequeña que la 2 molar (0,1 - 1,9 molar), con el fin de no dar lugar a ninguna flotación, debido a la diferencia de densidades entre las partículas del gel cargadas con el disolvente orgánico y la solución de cloruro de sodio. En caso necesario, se puede utilizar también una solución de cloruro de sodio con una concentración más alta (hasta llegar a una solución concentrada de cloruro de sodio), con el fin de regular deliberadamente una flotación de las partículas del gel, y de esta manera regular un lavado en contracorriente en una columna. La aplicación de la solución de cloruro de sodio sobre el lecho del gel se efectúa de manera preferida mediante rociadura, puesto que en este caso, a pesar de haber tenido lugar una considerable contracción y de esta manera una formación de grietas en el lecho del gel, se garantiza un lavado eficiente. Asimismo, se puede llevar a cabo la aplicación a presión de la solución de lavado sobre la torta del gel, pero para ello se requiere una cantidad mayor de la solución de lavado.

El lavado con agua se efectúa de manera preferida de un modo análogo a como el lavado con cloruro de sodio, mediante rociadura. En el caso del lavado con agua se puede aplicar, no obstante, todo el medio de lavado sobre el lecho del gel y hacerlo pasar a presión a través de la torta del gel.

Sin embargo, el lavado con cloruro de sodio y con agua se puede efectuar también mediante un lavado en suspensión en un filtro de succión con sistema de agitación o en un recipiente con sistema de agitación. La última etapa de lavado se efectúa entonces de manera especialmente preferida en un filtro de succión, en un filtro de cinta transportadora o en una centrifugadora.

Eventualmente, el lavado con NaCl y con agua se puede efectuar de un modo continuo mediante utilización de unas columnas conectadas en serie (Figura 1).

Mediante el procedimiento conforme al invento, que se compone de las etapas conformes al invento, de lavado con un alcohol mediando filtración con succión de la solución de lavado sobrenadante por medio de un tubo de inmersión, y de alquilación, se evitan las desventajas de los actuales procedimientos conocidos a partir del estado de la técnica. Una ventaja especial es la supresión de una etapa de desecación, que es necesaria de acuerdo con el estado de la técnica, antes de la etapa de alquilación.

Mediante el lavado del gel conforme al invento, tomándose en cuenta las propiedades físico-químicas del gel, se encontró, además de esto, en la comparación con el estado de la técnica (Polymer Preprints 2000, 41(1), 735) un procedimiento de lavado, en el que el consumo de disolventes y la entremezcladura de los disolventes utilizados es mínima/o y el caudal de realización por unidad de volumen se puede mantener alto. El resultado es que la cantidad de disolvente, que se debe de utilizar para el lavado, se puede reducir hasta en un 66 % y el caudal de realización se puede duplicar.

Una ventaja adicional del procedimiento global conforme al invento es el más alto caudal global de realización mediante una reducción en un 30 % del período de tiempo de reacción aproximadamente (desde aproximadamente 20 h o respectivamente 26 h de acuerdo con el estado de la técnica, hasta 14-16 h).

#### **Ejemplo 1:**

#### **Preparación técnica de un hidrocioruro de poli(alil-amina) reticulado con epíclorhidrina, alquilación y lavado:**

Reticulación:

En el recipiente de mezcladura R1, se dispusieron previamente mediando agitación 320,2 kg de agua desionizada y 236,0 kg de una solución al 50 % de un hidrocioruro de poli(alil-amina). A continuación, se ajustó un valor del pH

comprendido entre 9,8 - 10,4 con una lejía de sosa (al 50 %). La mezcla obtenida se agitó durante 20 minutos a 20°C, se enfrió a 13°C y luego se transfirió al reactor de gelificación R2. Allí, se cargaron mediando agitación 2,36 kg de epiclorhidrina y se continuó agitando durante 20 minutos para realizar la homogeneización. Para realizar el endurecimiento, el contenido del R2 se envasó en una cuba. El período de tiempo de endurecimiento fue de 18 horas. El reactor de gelificación se enjuagó con 50 kg de agua desionizada, con el fin de evitar un endurecimiento indeseado de los restos del gel en el reactor. El rendimiento fue de 625 kg del gel en bruto (100 %).

Corte y lavado del gel en bruto endurecido (a):

1.400 kg del gel en bruto endurecido se cortaron en el reactor R3 en un espacio limpio mediante un equipo cortador de geles (unos paralelepípedos con una longitud de las aristas de aproximadamente 2 x 2 x 2 mm). Para suspender, se cargaron 2.920 kg de metanol, el gel se agitó durante 20 minutos y la suspensión se transfirió al recipiente de lavado R4. Las aguas madres del lavado se expulsaron a presión a través de un tubo de inmersión. Se llevaron a cabo en total 3 lavados con metanol.

Alquilación (b):

El gel en bruto lavado, humedecido con metanol, se suspendió en el reactor R4 en 1.200 kg de metanol, y se transfirió al recipiente de alquilación R5. En esta suspensión agitada se cargaron una solución de 376 kg de bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio en 220 kg de metanol, así como 260 kg de 1-bromo-decano. La mezcla de reacción en R5 se calentó a 60°C, conectándose el dispositivo agitador solamente cada 30 minutos durante 2 - 3 minutos para realizar la mezcladura a fondo con un tratamiento mecánico lo más moderado que sea posible de las partículas del gel. A 60 - 70°C se añadieron mediando agitación 53 kg de una lejía de sosa (al 50 %) y a continuación se agitó todavía durante otros 10 minutos antes de dejar reposar la mezcla de reacción durante 2 horas hirviendo a reflujo. De esta manera se cargaron en total 4 porciones de la lejía de sosa. La reacción posterior se efectuó durante las siguientes 8 horas hirviendo a reflujo a 60 - 70°C con el dispositivo agitador desconectado.

Reprotonación:

El contenido de R5 se enfrió mediando agitación a 40°C, se cargaron 240 kg de ácido clorhídrico concentrado (al 34 %) y el dispositivo agitador se desconectó después de otros 10 minutos adicionales.

Lavado del gel alquilado:

La suspensión del gel obtenida se transfirió al reactor de lavado R6 y se mezcló 4 veces mediando agitación en cada caso con 1.680 kg de metanol y con 255 kg de una solución de NaCl (al 10,9 %), y, después de un período de tiempo de agitación de 20 minutos, se separó por filtración a través de un tubo de inmersión. A continuación, la torta del gel se lavó en un filtro de vacío a presión (F1) 6 veces en cada caso con 1.800 - 3.000 kg de una solución de NaCl (al 10,9 %) y se lavó 6 veces en cada caso con 1.800 - 3.000 kg de agua desionizada.

Desecación:

El gel húmedo se secó de acuerdo con el estado de la técnica hasta llegar a una pérdida por desecación de como máximo 3 %. Se obtuvieron 1.750 kg (100 %) del producto con un contenido de sustancia seca de como máximo 4 %.

Regeneración del disolvente:

La destilación del metanol se efectuó en dos etapas. La primera etapa en la columna K1 fue una destilación previa con una alimentación ajustada a carácter ácido, para la eliminación de las aminas básicas volátiles (la alil-amina). En el recipiente para la carga previa B1 se mezclaron los materiales filtrados metanólicos básicos procedentes del recipiente de lavado R4 con los materiales filtrados ácidos procedentes del R5 y, antes de la adición a la K1, se ajustaron a un pH < 2 mediante ácido sulfúrico. El material destilado previo se componía de una mezcla de metanol y agua. Ésta se separó en la segunda etapa con la columna K2.

Un ejemplo comparativo para la preparación de colesevelam se encuentra de acuerdo con el estado de la técnica en la cita bibliográfica Polymer Preprints 2000, 41(1), páginas 735-736.

### **Ejemplo 2: Etapa a) lavado del gel en bruto**

*Ejemplo comparativo de acuerdo con el estado de la técnica (véase también la prescripción en Polymer Preprints 2000; 41(1), 735):*

Con el fin de preparar 677 g de un gel en bruto lavado y secado, con el fin de realizar la preparación de la suspensión se añadieron 10 litros de agua a una cantidad de 5.300 g del gel desmenuzado (esto corresponde a aproximadamente 4.300 g del gel en bruto de acuerdo con el procedimiento conforme al invento). A continuación, el gel se lavó 3 veces mediante un lavado en suspensión con 10, 15 y 20 litros de agua, agitándose en cada caso durante 1 hora. A continuación, se lavó con 17 l de isopropanol y el gel se secó después de una filtración en un filtro de succión. El rendimiento fue de 680 g.

Lavado del gel en bruto según el procedimiento conforme al invento:

a) 4.300 g del gel en bruto cortado se lavaron 3 veces en cada caso con 8.600 g de metanol por medio de un lavado



en suspensión. A continuación, se secó el gel, obteniéndose 662 g de un granulado de color ligeramente amarillento.

5 b) 4.300 g del gel en bruto cortado se lavaron 3 veces en cada caso con 8.600 g de metanol por medio de un lavado en suspensión. Después de una filtración, los 4.268 g de la torta del filtro obtenida se utilizaron directamente para la siguiente etapa de reacción (una alquilación).

10 c) 4.300 g del gel en bruto cortado se lavaron con 27.000 g de metanol de tal manera que, mediando agitación, se bombeó la cantidad de metanol desde el fondo del recipiente con sistema de agitación a través de la suspensión del gel. La solución sobrenadante se filtró con succión por medio de un tubo de inmersión. La suspensión del gel obtenida en una cantidad de 6.380 g se utilizó directamente para una siguiente etapa de reacción (una alquilación).

Tabla 1: Confrontación de las cantidades utilizadas para el lavado con la misma eficiencia de lavado.

Estado de la técnica	45 kg de agua; 17 l de isopropanol
a)	25,8 kg de metanol
b)	25,8 kg de metanol
c)	27 kg de metanol

### 15 Ejemplo 3: Etapa c) lavado con una mezcla de metanol y NaCl:

*Ejemplo comparativo: estado de la técnica (véase también la prescripción en Polymer Preprints 2000; 41(1), 735):*

20 Con el fin de preparar 727 g de hidrocloreuro de colesevelam seco, el gel reprotonado se lavó con 15,92 kg de metanol por medio de un lavado en suspensión o por desplazamiento.

Lavado con una mezcla de metanol y NaCl de acuerdo con el procedimiento conforme al invento:

25 a) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), se llevaron a cabo 3 lavados en suspensión en cada caso con 5 kg (en total 15 kg) de metanol.

30 b) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), se llevaron a cabo 3 lavados en suspensión en cada caso con 4,4 kg (en total 13,2 kg) de una mezcla de metanol y NaCl (87/13 % en peso = 90/10 % en volumen; con una solución 2 M de NaCl)

35 c) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), se llevaron a cabo 5 lavados en suspensión en cada caso con 2,1 kg (en total 10,5 kg) de una mezcla de metanol y NaCl (87/13 % en peso = 90/10 % en volumen; con una solución 2 M de NaCl), de tal manera que, después de dejar que la suspensión del gel se sedimentase, el metanol en exceso se filtró con succión por medio un tubo de inmersión.

40 d) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), el gel se lavó desde el fondo de tal manera que se consumieron en total solamente 5,3 kg de una mezcla de metanol y NaCl (87/13 % en peso = 90/10 % en volumen), con el fin de preparar un producto adaptado a las especificaciones.

Tabla 2: Confrontación de las cantidades utilizadas para el lavado con la misma eficiencia de lavado:

Estado de la técnica	15,9 kg de metanol
a)	15,0 kg de una mezcla de metanol y NaCl
b)	13,2 kg de una mezcla de metanol y NaCl
c)	10,5 kg de una mezcla de metanol y NaCl
d)	5,3 kg de una mezcla de metanol y NaCl

### 45 Ejemplo 4: Etapa d) lavado con NaCl:

*Estado de la técnica (véase también la prescripción en Polymer Preprints 2000; 41(1), 735):*

50 Con el fin de preparar 727 g de hidrocloreuro de colesevelam seco, después de haberse efectuado el lavado con MeOH o respectivamente con una mezcla de MeOH y NaCl, el gel reprotonado se lavó con 43,2 kg de una solución acuosa 2 M de NaCl por medio de un lavado en suspensión o por desplazamiento.

55 a) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), se llevaron a cabo 6 lavados en cada caso con 5,3 kg (en total 32 kg) de una solución acuosa 2 M de NaCl, filtrándose a fondo después de cada etapa de lavado.

b) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g

de hidrocloreuro de colesevelam seco), el gel se lavó mediante rociadura con una solución acuosa 2 M de NaCl de tal manera que en total sólo se consumieron 20,5 kg de disolvente, con el fin de preparar un producto adaptado a las especificaciones.

5 Tabla 3: Confrontación de las cantidades utilizadas para el lavado con la misma eficiencia de lavado:

Estado de la técnica	43,2 de una solución 2 M de NaCl
a)	33,0 de una solución 2 M de NaCl
b)	20,5 de una solución 2 M de NaCl

#### Ejemplo 5: Lavado con agua:

10 *Estado de la técnica (véase también la prescripción en Polymer Preprints 2000; 41(1), 735):*

Con el fin de preparar 727 g de hidrocloreuro de colesevelam seco, después de haberse efectuado el lavado con una mezcla de MeOH y NaCl, el gel reprotonado se lavó con 44 kg de agua desionizada por medio de un lavado en suspensión o por desplazamiento.

15 a) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), se llevaron a cabo 6 lavados en cada caso con 4,97 kg (en total 29,8 kg) de agua desionizada, filtrándose completamente después de cada etapa de lavado.

20 b) Basándose en la tanda con un tamaño de 1.900 g del gel en bruto (lo que corresponde a aproximadamente 730 g de hidrocloreuro de colesevelam seco), el gel se lavó mediante rociadura o aplicación de agua desionizada de tal manera que en total sólo se consumieron 13,2 kg de disolvente, con el fin de preparar un producto adaptado a las especificaciones.

25 Tabla 4: Confrontación de las cantidades de lavado utilizadas - la misión fue conseguir la misma eficiencia de lavado:

Estado de la técnica	44,0 kg de agua desionizada
a)	29,8 kg de agua desionizada
b)	13,2 kg de agua desionizada

#### Ejemplo 6: Preparación de bromuro de (6-bromohexil)-trimetil-amonio

30 En un reactor se cargaron 494 kg (5.606 moles) de acetato de etilo y 244 kg (1.000 moles) de 1,6-dibromohexano mediando agitación y un calentamiento simultáneo a 60°C. En el transcurso de 3 horas se añadieron dosificadamente a 1 bar 64 kg (1.080 moles) de trimetil-amina. Después de un período de tiempo de reacción posterior de otras 3 h, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un filtro de succión, y el material cristalizado obtenido se lavó posteriormente con acetato de etilo. Después de haberse efectuado la desecación, se obtuvieron 288 kg (95,1 %) de bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio con una pureza de 99,8 %.

#### 35 Ejemplo 7: Preparación de (I) mediante un gradiente de temperaturas y un orden de sucesión invertido de las cargas

40 En un reactor se cargaron 314 kg de acetato de etilo, 29 kg de trimetil-amina y 108,5 kg de 1,6-dibromohexano a 11°C. En el transcurso de 2-3 horas se calentó a 40°C. Después de un período de tiempo de reacción de otras 6-7 h, la mezcla de reacción se calentó a 60°C otra vez en el transcurso de 2-3 horas y a continuación se enfrió, y se filtró a través de un filtro de succión. El material cristalizado obtenido se lavó posteriormente con acetato de etilo. Después de haberse efectuado la desecación en el filtro de succión, se obtuvieron 130,0 kg (96,5 %) de bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio con una pureza de 100 %.

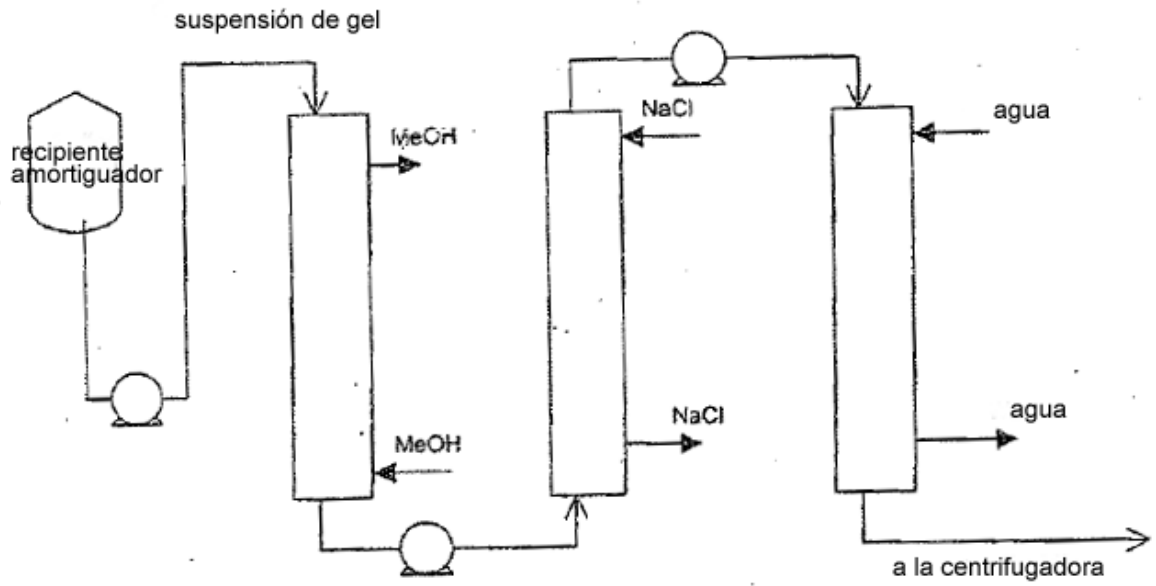
#### 45 Ejemplo 8: Programa abreviado de temperaturas (con unos abreviados períodos de tiempo de calentamiento)

50 En un reactor se cargaron 3.390 kg de acetato de etilo, 452 kg de trimetil-amina y 1.673 kg de 1,6-dibromohexano a 15°C. En el transcurso de 0,5 horas se calentó a 40°C. Después de un período de tiempo de reacción de otras 7 h, la mezcla de reacción se calentó otra vez en el transcurso de 0,5-1 hora(s) a 60°C, y a continuación se enfrió, y se filtró a través de un filtro de cinta transportadora. El material cristalizado obtenido se lavó posteriormente con acetato de etilo. Después de haberse efectuado la desecación, se obtuvieron 2.028 kg (97,6 %) de bromuro de (6-bromo-hexil)-trimetil-amonio con una pureza de 99,8 %.

**REIVINDICACIÓN**

1. Procedimiento para la preparación de unos geles de polímeros que contienen grupos N o respectivamente amino, amonio o amonio espirobicíclico, reticulados y alquilados, caracterizado porque un gel en bruto, que se ha obtenido mediante una polimerización y una reticulación, acabado de gelificar y cortado
- 5 a) se lava con metanol en un recipiente con sistema de agitación o en un filtro de succión con dispositivo agitador, realizándose la aportación del disolvente desde el fondo del recipiente con sistema de agitación o del filtro de succión con dispositivo agitador, o por la cabeza en el recipiente con sistema de agitación o en el filtro de succión con dispositivo agitador, y la filtración con succión del medio de lavado consumido se efectúa a través de un tubo de
- 10 inmersión y
- b) el gel en bruto lavado de esta manera, se alquila a continuación de esto con un agente de alquilación, después de lo cual
- c) se lleva a cabo un lavado con una mezcla de metanol y cloruro de sodio en una columna de lavado que se hace funcionar de manera continua, o en una torre de lavado o en un recipiente con sistema de agitación, presentándose
- 15 la torta del gel después de la filtración de la suspensión del gel como un lecho estático o agitado, y efectuándose la aportación de la solución de metanol y cloruro de sodio desde el fondo, y efectuándose la filtración con succión del líquido de lavado sobrenadante a través de un tubo de inmersión, y a continuación
- d) se llevan a cabo un lavado con cloruro de sodio y un lavado con agua mediante rociadura del lecho del gel con una solución de lavado o mediante un lavado en suspensión en un filtro de succión con dispositivo agitador o en un
- 20 recipiente con sistema de agitación o en una columna de lavado que se hace funcionar continuamente.

Figura 1:



Columna de lavado que se hace funcionar continuamente