



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 883**

51 Int. Cl.:  
**C07C 241/02** (2006.01)  
**C07C 243/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09713024 .9**  
96 Fecha de presentación : **19.02.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2247573**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2010**

54 Título: **Salas de ácido carbónico y sulfúrico de los ésteres de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato y su empleo en la preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato.**

30 Prioridad: **19.02.2008 LV 080022**  
**19.02.2008 LV 080023**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.10.2011**

73 Titular/es: **GRINDEKS, A Joint Stock Company**  
**53, Krustpils Street**  
**Riga 1057, LV**

72 Inventor/es: **Kalvins, Ivars;**  
**Osvalds, Pugovics;**  
**Cernobrovijs, Aleksandrs;**  
**Ievina, Agnija y**  
**Lebedevs, Antons**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 366 883 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

Sales de ácido carbónico y sulfúrico de los ésteres de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato y su empleo en la preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

5  
Ámbito técnico

La presente invención se refiere a sales de ácido carbónico y sulfúrico de los ésteres de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato y su empleo en la preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato (denominación común internacional "Meldonio").

10

Estado técnico precedente

El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato es conocido por sus propiedades cardioprotectoras con la denominación común internacional Meldonio. Se conocen numerosos métodos para la preparación del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato.

15

El proceso implica generalmente la reacción de 1,1-dimetilhidrazina con ésteres de ácido acrílico, formando ésteres de 3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato que por alquilación adicional con un halogenuro de metilo o con dimetilsulfato dan el respectivo halogenuro o metilsulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, que luego se hidrolizan y desionizan.

20

Hasta la fecha no se ha podido conseguir un método estándar para la hidrólisis alcalina de los ésteres de ácido carbónico y sulfúrico en el caso del propionato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio), debido a los problemas de separación del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato y las sales inorgánicas resultantes. Es sabido que el 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato forma sales dobles bastante estables de composición variable (SU849724). En la patente US 4481218 se prepara 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato pasando una solución de sales de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)alquil-propionato a través de una columna de intercambio iónico.

25

La patente WO 2008/028514 A (SILVA JORGE), 13.03.2008, reveló un método de producción del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato por hidrólisis de los ésteres de halogenuro o metilsulfato del metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato en condiciones ácidas, catalizada por HCl, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., seguida de neutralización con una base inorgánica adecuada (por ejemplo hidróxido sódico, potásico, cálcico o magnésico u otra base apropiada, por ejemplo carbonato o bicarbonato de sodio, potasio, litio o cesio, etc.), tras lo cual las sales dobles resultantes se pueden separar mediante el proceso inventado, a base de saturar la solución con dióxido de carbono o dióxido de azufre.

30

35

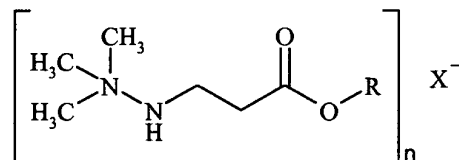
Exposición de la presente invención

Hemos encontrado inesperadamente que las sales de ácido carbónico y sulfúrico de los alquil- y arilalquilésteres del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato pueden obtenerse fácilmente a partir de los respectivos 3-(2,2-dimetilhidrazino)propionatos, usando dimetilcarbonato (DMC) como agente de alquilación, y que son intermedios adecuados para preparar 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato. La ventaja principal de la presente invención es la obtención del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato mediante un proceso de una sola etapa, partiendo de sales de ácido carbónico y sulfúrico de alquil- y arilalquilésteres del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, inesperadamente sin formación de las sales dobles.

40

45

Según la presente invención, los alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionatos de la fórmula general I:



[I]

donde n representa 1 o 2; R representa CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; y X representa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> o SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, se pueden hidrolizar fácilmente y casi cuantitativamente a Meldonio, incluso sin usar reactivos específicos (cuando X representa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) o tras el tratamiento con hidróxido potásico (cuando X representa HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> y SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), inesperadamente sin formación de sales dobles.

50

55

El método de la presente invención se puede describir en general por la combinación sucesiva de dos etapas de proceso:

(a) En la primera etapa el alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato o el arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-

propionato o sus sulfatos se hicieron reaccionar con dimetilcarbonato en metanol. La mezcla reactiva se calentó a 50-115°C y se controló por cromatografía. El exceso de metanol o etanol y de dimetilcarbonato se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría. El precipitado sólido se filtró y el producto crudo se lavó sobre el filtro con acetona.

5 La recristalización de los productos crudos dio 80-96% del alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato hidrógeno carbonato o del arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato hidrógeno carbonato (o de los correspondientes carbonatos) y 60-96% del alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato hidrógeno sulfato o del arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato hidrógeno sulfato (o de los correspondientes sulfatos).

10 (b) En la segunda etapa del proceso los intermedios de Meldonio de la primera etapa se hidrolizan al producto final; sin embargo el procedimiento para carbonatos y sulfatos es ligeramente distinto. En el caso del alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato carbonato o del arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato carbonato (o de los correspondientes hidrógeno carbonatos) se calentaron disoluciones concentradas de estas sustancias en agua o en disolventes que contenían agua, bajo control cromatográfico, hasta la completa conversión de las sustancias de partida. La temperatura de reacción puede variarse en función del disolvente utilizado y el respectivo alcohol o arilalcohol formado como producto de la hidrólisis se puede separar simultáneamente de la mezcla reactiva por destilación. Al final de la reacción se eliminaron los disolventes por evaporación y el producto crudo se lavó con acetona y se secó al vacío. Los rendimientos de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato se hallan en el intervalo del 90-96% y la pureza del producto es > 99,5%.

20 En el caso del alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato sulfato o del arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato sulfato (o de los correspondientes hidrógeno sulfatos) la reacción de hidrólisis se llevó a cabo agitándolos en etanol o en otro disolvente que contenía agua, con una cantidad aproximadamente equimolecular de hidróxido potásico. La temperatura de reacción puede variarse en función del disolvente utilizado y el respectivo alcohol o arilalcohol formado como producto de la hidrólisis se puede separar simultáneamente de la mezcla reactiva por destilación. Tras la completa conversión de las sustancias de partida, controlada por cromatografía, la mezcla reactiva se filtró, se evaporó y, en caso necesario, se purificó. Los rendimientos de Meldonio fueron del 90-96%.

30 La alquilación de la etapa (a) del proceso descrito tiene lugar en el intervalo de 50°C a 120°C, preferiblemente en el intervalo de 70°C a 110°C, con mayor preferencia de 85°C a 100°C. La hidrólisis de la etapa (b) del proceso descrito tiene lugar en el intervalo de 25°C a 100°C, preferiblemente en el intervalo de 70°C a 90°C.

35 Según la presente invención el metil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato es el alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato preferido para la etapa (a) del proceso descrito. La alquilación del etil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato o de alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionatos superiores con DMC en metanol da como resultado la mezcla de productos por transesterificación sustancial del propionato inicial. La alquilación de los alquil-ésteres superiores en sus respectivos alcoholes (p.ej. la alquilación del etil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato en etanol) reduce la velocidad de la reacción de alquilación; la elevación de la temperatura puede acelerar la reacción de alquilación, pero también produce la formación de grandes cantidades de productos secundarios. Así pues, la alquilación del etil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato con DMC en etanol tiene lugar a mayor temperatura que la del éster metílico y la mezcla resultante contiene más productos secundarios. La alquilación del bencil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato con DMC en alcohol bencílico a 115°C también dio gran cantidad de productos secundarios y solo trazas del producto de alquilación deseado. El descenso de la velocidad de la reacción y la mayor formación de productos secundarios se observó en el caso del éster etílico y de los ésteres superiores, tanto en su forma básica como en la de sulfato. Los alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato sulfatos y los arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato sulfatos se obtuvieron, antes de la reacción con DMC, del alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato y del arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato correspondientes, haciéndolos reaccionar con ácido sulfúrico en acetona a temperatura ambiente, con rendimientos aproximados del 90%.

50 La ventaja principal del método inventado es el uso de un carbonato de dimetilo como agente de alquilación para obtener los nuevos intermedios empleados en la preparación del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato. Otra ventaja del proceso inventado es la facilidad con que se produce la hidrólisis de las sales de ácido carbónico o sulfúrico de los ésteres de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, la cual puede tener lugar en agua y/o en disolventes que contengan agua, tales como alcoholes alquílicos inferiores, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alquilcetonas y mezclas de ellos. El método de la presente invención supera las desventajas de la patente WO 2008/028514 A (SILVA JORGE), 13.03.2008, al proporcionar un proceso de una sola etapa para obtener el 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato partiendo de las sales de ácido carbónico y sulfúrico de los ésteres de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato sin la formación adicional de sales dobles.

60 Por tanto la presente invención proporciona un proceso económico para producir a gran escala 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato mediante el uso de reactivos baratos y asequibles.

65 Según la presente invención los carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y sulfatos de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato son intermedios adecuados para la producción de Meldonio. Para ello también se pueden usar los carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y sulfatos de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, como por ejemplo los carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y sulfatos de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

Las sales de ácido carbónico y sulfúrico de los ésteres de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato se pueden convertir en 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato con elevados rendimientos. La presente invención se describirá más detalladamente, haciendo referencia a los siguientes ejemplos no excluyentes. El alcance de la presente invención no debería limitarse a los ejemplos prácticos, cuya finalidad es solo demostrativa. El especialista puede poner en práctica la presente invención basándose en las revelaciones de esta solicitud de patente.

### Ejemplo 1

Preparación de bicarbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato

Se disolvió alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (2 moles) o arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (2 moles) en metanol (300 ml), luego se añadió dimetilcarbonato (1685 ml, 20 moles) a la mezcla reactiva. Ésta se calentó a 90°C en un reactor hasta completar la reacción (controlada por GC).

El metanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría (~5000 ml). Los precipitados sólidos se filtraron; el producto crudo se lavó sobre el filtro con acetona (2000 ml). El rendimiento de bicarbonato crudo de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato fue del 80-96%.

### Ejemplo 2

Preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

Se disolvió bicarbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato en agua y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera de gas inerte, hasta completar la formación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC).

Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue del 90-96% y la pureza > 99,5%.

### Ejemplo 3

Preparación de carbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato

Se calentó al vacío bicarbonato de alquil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato hidrato cristalino o bicarbonato de arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato hidrato cristalino o sus formas anhidras y se obtuvieron cuantitativamente los correspondientes carbonatos de alquil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato.

### Ejemplo 4

Preparación del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

Se disolvió carbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato en agua y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera de gas inerte, hasta completar la formación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC).

Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue del 90-96% y la pureza > 99,5%.

### Ejemplo 5

Preparación de bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

Se disolvió metil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato (294,4 g, 2 moles) en metanol (300 ml), luego se añadió a la mezcla reactiva dimetilcarbonato (1685 ml, 20 moles). La mezcla reactiva se calentó a 90°C en un reactor hasta completar la reacción (controlada por GC).

El metanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría (~5000 ml). Los precipitados sólidos se filtraron; el producto crudo se lavó sobre el filtro con acetona (2000 ml). El rendimiento de bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato crudo fue de 384 g (86,5%).

Al recristalizar el bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato a partir de isopropanol se obtuvo bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato monohidrato, Pf. 68-70°C, espectro RMN- $H^1$  ( $D_2O$ ): 2,63 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,33 (2H, t,  $NHCH_2CH_2$ ); 3,35 (9H, s,  $(CH_3)_3N$ ); 3,73 (3H, s,  $COOCH_3$ ).

## 5 Ejemplo 6

Preparación de bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

10 Se disolvió metil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato (294,4 g, 2 moles) en metanol (300 ml), luego se añadió a la mezcla reactiva dimetilcarbonato (1685 ml, 20 moles). La mezcla reactiva se calentó a 25°C durante 7 días (controlada por GC). El análisis de la mezcla reactiva indica que en estas condiciones no hay reacción.

## Ejemplo 7

15 Preparación de bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

Se disolvió metil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato (294,4 g, 2 moles) en metanol (300 ml), luego se añadió a la mezcla reactiva dimetilcarbonato (1685 ml, 20 moles). La mezcla reactiva se calentó a 50°C (controlada por GC). Al cabo de dos semanas la conversión del metil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato fue solo del 2-3%; también se formaron algunas impurezas.

## Ejemplo 8

Preparación de bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

25 Se disolvió metil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato (294,4 g, 2 moles) en metanol (300 ml), luego se añadió a la mezcla reactiva dimetilcarbonato (1685 ml, 20 moles). La mezcla reactiva se calentó a 120°C (controlada por GC). Al cabo de 12 h observamos la conversión completa del metil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato, pero el porcentaje del bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato deseado en la mezcla reactiva es muy bajo; los productos principales son impurezas indefinidas.

## Ejemplo 9

Preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

35 A) Se disolvió bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (382 g, 1,72 moles) en agua (2000 ml) y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera de gas inerte hasta que la formación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato (controlada por HPLC) fue completa.

40 Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 292 g (93,2% y la pureza > 99,5%).

45 B) Se disolvió bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (382 g, 1,72 moles) en etanol (4000 ml, del 95%) y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera gas inerte hasta la formación completa de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato (controlada por HPLC).

Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 289 g (95,1% y la pureza > 99,5%).

50 C) Se disolvió bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (240,3 g, 1,0 mol) en etanol (4000 ml, del 95%) y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera gas inerte hasta la formación completa de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato (controlada por HPLC).

55 Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 175 g (96,0% y la pureza > 99,5%).

## Ejemplo 10

Preparación de bicarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

60 Se disolvió etil-3-(2,2-dimetilhidrazinio)-propionato (320 g, 20 moles) en etanol (300 ml), después se añadió a la mezcla reactiva dimetilcarbonato (1690 ml, 20 moles). La mezcla reactiva se calentó a 115°C en un reactor hasta completar la reacción (controlada por GC).

65 El etanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría (~5000 ml). Los precipitados sólidos se filtraron; el producto crudo se lavó sobre el filtro con acetona

(2000 ml). El rendimiento de bicarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato crudo fue de 378 g (80,1%). Espectro RMN- $H^1$  ( $D_2O$ ): 1,25 (3H, t,  $CH_2CH_3$ ); 2,62 (2H, t,  $CH_2COO$ ); 3,32 (2H, t,  $NHCH_2CH_2$ ); 3,35 (9H, s,  $(CH_3)_3N$ ); 4,19 (2H, q,  $CH_2CH_3$ ).

## 5 Ejemplo 11

Preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

10 A) Se disolvió bicarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (100 g, 0,423 moles) en agua (500 ml) y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera de gas inerte hasta que la formación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC) fue completa.

Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 71,5 g (92,8% y la pureza > 99,5%).

15 B) Se disolvió bicarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (100 g, 0,423 moles) en etanol (1000 ml, del 95%) y la mezcla reactiva se agitó a 85°C en atmósfera gas inerte hasta la formación completa de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC).

20 Se evaporó la mezcla reactiva y luego se añadió acetona. Los precipitados se separaron por filtración. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 72,8 g (94,5% y la pureza > 99,5%).

## Ejemplo 12

25 Preparación de bisulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato

30 Se disolvió sulfato de alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (1,8 moles) o de arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (1,8 moles) en metanol (650 ml), luego se añadió dimetilcarbonato (1500 ml, 18 moles) a la mezcla reactiva. Ésta se calentó a 90°C en un reactor hasta completar la reacción (controlada por HPLC).

35 El metanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría (~5000 ml). Se filtró la mezcla reactiva y el filtrado se disolvió luego en etanol (300 ml), el cual fue evaporado. Se obtuvo el bisulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato, que luego se secó a presión reducida. El rendimiento fue del 60-96%.

## Ejemplo 13

Preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

40 Se disolvió bisulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato en etanol y la mezcla reactiva se agitó en atmósfera de gas inerte a 0-20°C. Entonces se añadió gota a gota solución de hidróxido potásico (1,02 equivalentes) en etanol, agitando, hasta la formación completa del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC).

45 Los precipitados se separaron por filtración. El filtrado se calentó a 40°C, se le agregó resina ácida de intercambio iónico activada (Dowex 50WX8, 75 mg) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla reactiva, se le añadió carbón activo (40 mg) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla reactiva se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida. El rendimiento del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido fue del 90-96%.

## Ejemplo 14

Preparación de sulfatos de alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato y de arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato

55 Se disolvió alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato o arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (2 moles) en acetona y agitando intensamente se añadió disolución acetónica de ácido sulfúrico concentrado (1 mol). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; el producto crudo se filtró, se lavó con acetona y se secó al vacío. Rendimientos 91-96%.

## 60 Ejemplo 15

Preparación de sulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)-propionato

65 Se disolvió sulfato de alquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (1,8 moles) o de arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-

propionato (1,8 moles) en etanol (650 ml), después se añadió dimetilcarbonato (1500 ml, 18 moles) a la mezcla reactiva. Ésta se calentó a 90°C en un reactor hasta la completa saponificación del éster (controlada por HPLC).

5 El metanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría (~5000 ml). Se filtró la mezcla reactiva y el filtrado se disolvió luego en etanol (300 ml), que luego se evaporó. Se obtuvo el sulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato o de arilalquil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, que luego se secó a presión reducida. El rendimiento fue del 60-96%.

#### Ejemplo 16

10 Preparación de sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

15 Se disolvió sulfato de metil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (70,1 g, 0,18 moles) en metanol (65 ml), luego se añadió dimetilcarbonato (150 ml, 1,80 moles) a la mezcla reactiva. Ésta se calentó a 90°C en un reactor hasta que la reacción fue completa (controlada por HPLC).

20 El metanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo de la destilación se trató con acetona fría (~5000 ml). Se filtró la mezcla reactiva y el filtrado se disolvió luego en etanol (300 ml), que luego se evaporó. Se obtuvo el sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, que luego se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 61,7 g (82%), espectro RMN- $H^1$  ( $D_2O$ ): 2,62 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,32 (2H, t,  $NHCH_2CH_2$ ); 3,34 (9H, s,  $(CH_3)_3N$ ); 3,72 (3H, s,  $COOCH_3$ ).

#### Ejemplo 17

25 Preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

30 Se disolvió sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (45,45 g, 0,11 moles) en etanol (25 ml) y la mezcla reactiva se agitó en atmósfera de gas inerte a 0-20°C. Entonces se añadió gota a gota solución de hidróxido potásico (14,62 g, 0,22 moles) en etanol (41 ml) y se agitó hasta la formación completa del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC).

35 Los precipitados se separaron por filtración. El filtrado se calentó a 40°C, se le agregó resina ácida de intercambio iónico activada (Dowex 50WX8, 75 mg) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla reactiva, se le añadió carbón activo (40 mg) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla reactiva se filtró, se evaporó hasta la mitad de su volumen y se enfrió a 0°C. El 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato obtenido se separó por filtración, se lavó con etanol frío y se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 35,6 g (90%).

#### Ejemplo 18

40 Preparación de sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato

45 Se disolvió sulfato de etil-3-(2,2-dimetilhidrazino)-propionato (419 g, 1 mol) en metanol (300 ml), luego se añadió dimetilcarbonato (1690 ml, 20 moles) a la mezcla reactiva. Ésta se calentó a 90°C en un reactor hasta que la reacción fue completa (controlada por HPLC).

50 El metanol y el dimetilcarbonato se eliminaron por destilación a presión reducida. Se filtró la mezcla reactiva y se evaporó el filtrado. El residuo de la destilación se trató con acetona (~5000 ml). El precipitado de sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato se separó por filtración, se lavó con acetona y luego se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 297 g (61,0%). Espectro RMN- $H^1$  ( $D_2O$ ): 1,25 (3H, t,  $CH_2CH_3$ ); 2,60 (2H, t,  $CH_2COO^-$ ); 3,32 (2H, t,  $NHCH_2CH_2$ ); 3,34 (9H, s,  $(CH_3)_3N$ ); 4,18 (2H, q,  $CH_2CH_3$ ).

#### Ejemplo 19

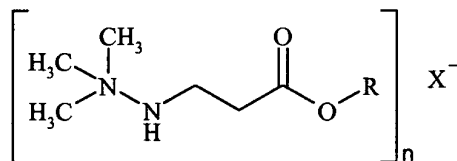
55 Preparación de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato

60 Se disolvió sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (179 g, 0,4 moles) en etanol (200 ml) y la mezcla reactiva se agitó en atmósfera de gas inerte a 0-20°C. Entonces se añadió gota a gota solución de hidróxido potásico (44,8 g, 0,8 moles) en etanol (200 ml) y se agitó hasta la formación completa del 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato (controlada por HPLC).

65 Los precipitados se separaron por filtración. El filtrado se calentó a 40°C, se le agregó resina ácida de intercambio iónico activada (Dowex 50WX8, 75 mg) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla reactiva, se le añadió carbón activo (4 g) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla reactiva se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida. El rendimiento obtenido de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato fue de 134 g (92%).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

[I]

donde n representa 1 o 2; R representa CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; y X representa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> o SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato monohidrato.

15

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es carbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

20 5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es bicarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es bicarbonato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

25 7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es carbonato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es bisulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

30

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

35 10. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es bisulfato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

40 12. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es sulfato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.

13. El uso de un compuesto de fórmula (I) para sintetizar 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato.

45 14. Un proceso para preparar 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato consistente en:  
a) preparar un compuesto de fórmula (I) por reacción del alquil- o arilalquil-3-(2,2-dimetilhidrazino)propionato, o su sal de ácido carbónico o sulfúrico, con dimetilcarbonato en presencia de alcohol a una temperatura comprendida en el intervalo de 50-120 °C;

50 b) hidrólisis del compuesto de fórmula (I) preparado en la etapa (a) para producir 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato.

15. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el alcohol de la etapa (a) se elige entre metanol y etanol.

55 16. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual la hidrólisis de la etapa (b) se desarrolla en agua o en un disolvente que contiene agua.

17. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual la hidrólisis de la etapa (b) se desarrolla en un disolvente escogido del grupo formado por agua, alcoholes alquílicos inferiores, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alquilcetonas y mezclas de ellos.



18. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual la hidrólisis de la etapa (b) se desarrolla en condiciones básicas a  $\text{pH} > 7$ .
- 5 19. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es carbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
20. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es bicarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
- 10 21. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es bicarbonato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
- 15 22. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es carbonato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
23. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es bisulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
- 20 24. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
- 25 25. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
26. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es bisulfato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.
- 30 27. Un proceso según la reivindicación 14, en el cual el compuesto de fórmula (I) es sulfato de bencil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato.