

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 377**

51 Int. Cl.:
C07C 227/40 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07822141 .3**
96 Fecha de presentación: **01.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2104660**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.09.2009**

54 Título: **Método para obtener una sal interna de hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio de gran pureza**

30 Prioridad:
06.11.2006 LV 060123

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2012

73 Titular/es:
**LATVIAN INSTITUTE OF ORGANIC SYNTHESIS
Aizkraukles Street 21
RIGA /TR**

72 Inventor/es:
**Kalvinsh, Ivars;
Chernobrovijs, Aleksandrs;
Varacheva, Larisa y
Pugovichs, Osvalds**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 380 377 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

Método para obtener una sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio de gran pureza.

La presente invención se refiere a la obtención de un compuesto farmacológicamente activo, a saber la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio o gamma-butirotbetaína (abreviado a continuación por: GBB), número CAS 407-64-7.

La GBB es conocida como producto previo de síntesis de la carnitina o de la biosíntesis de la vitamina B₁ en el organismo (Ch.J. Rebouche, J. Nutr. 113, 1906-1913, 1983), que se emplea como complemento dietético para prevenir el déficit de carnitina (Nutrition Reviews 36, 10, 308-309, 1978); US 5,030,458) o como agente farmacológicamente activo para tratar el síndrome del déficit de carnitina (US 4,382,092).

En 1973, Engel y Angelini (Science 179, 899-902) describieron el síndrome del déficit de carnitina y descubrieron que el déficit de carnitina en el organismo conduce a miopatías. Posteriormente la investigación ha demostrado que la GBB posee además otras propiedades farmacológicas importantes, por ejemplo la estimulación de la producción de anticuerpos (US 5,569,457), la actividad de neutralización de radicales hidroxilo (US 5,965,615), etc.

Dado que la prevención del déficit de carnitina requiere administrar grandes dosis de la GBB (hasta 20 mg/kg al día), es importante desarrollar métodos convenientes y eficaces de producción de esta sustancia con un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable (del 99,5 % y superior).

Se conoce ya un gran número de métodos de obtención de la GBB. Se basan en el intercambio de halógeno de los ésteres de los ácidos gamma-halobutíricos con trimetilamina o en metilar el ácido gamma-aminobutírico o el ácido gamma-dimetilaminobutírico. El tercer grupo de métodos de producción de la GBB se basa en la deshidratación de la carnitina y posterior hidrogenación (Can. J. Chem. 54, 3310-3311, 1976; Synthesis, 468, 1981).

De modo lamentable, la mayoría de síntesis conocidas del GBB proporcionan sales de la GBB y no la forma hidratada. Sin embargo, la producción de la GBB de gran pureza es esencial para el desarrollo de formulaciones parenterales, ya que las sales de la GBB, en especial con impurezas de tipo éster, no son apropiadas para la fabricación de formulaciones parenterales. Esto se debe a la toxicidad de los ésteres de la GBB, comparable con la de la acetilcolina. La recristalización de las sales de la GBB en alcoholes siempre va acompañada de la formación de un éster muy tóxico de la GBB. Nótese además que los aspectos de pureza de las sales de la GBB no se han abordado de modo adecuado en la bibliografía técnica.

Un método, propuesto por L. Andersom, Th. Kuehler y M. Nilsson (Synthesis, 46, 1981) para obtener el clorhidrato de la GBB destinado a aplicaciones de biotecnología, se basa en metilar el ácido N,N-dimetilaminobutírico con la O-metil-N,N-diciclohexilisourea. Lamentablemente, la descomposición del compuesto intermedio de la GBB se realiza con ácido clorhídrico, por consiguiente, la GBB, que se produce en rendimientos considerables (68-78%), se aísla solamente en forma de clorhidrato. Un inconveniente de este método es el precio del agente alquilante, que tiene que obtenerse especialmente a partir de la N,N-diciclohexilcarbodiimida. Otro inconveniente se debe al uso de un exceso del 10% del agente alquilante, lo cual acarrea problemas adicionales a la realización industrial, relacionados con la utilización de los productos residuales. Un método para producir el ácido gamma-N,N-dimetilaminobutírico a partir de la N-metilpirrolidona no es eficiente. El rendimiento total a partir de la N-metilpirrolidona en este proceso se sitúa en torno al 41 %, lo cual no es satisfactorio. El principal problema de recurrir a esta estrategia continúa siendo el hecho de que la purificación de la GBB en forma de clorhidrato por cristalización en etanol absoluto no es viable en la práctica por la formación de la pequeña impureza muy tóxica, el éster de etilo de la GBB, durante el proceso de cristalización. Se ha propuesto, pues, una estrategia alternativa, basada en la cristalización de este producto en dimetilformamida. Pero hay que tener en cuenta que la dimetilformamida es un disolvente de punto de ebullición elevado y su eliminación de la oclusión en los cristales hasta un nivel aceptable para las formulaciones parenterales constituye un proceso difícil y costoso.

Se ha descrito un método para obtener la GBB a partir del gamma-dimetilaminobutirato de isobutilo (Plant. Physiol. 84, 781, 1987; Coll. Czech. Chem. Comm. 2, 712, 1930), a partir del ácido gamma-dimetilaminobutírico, cloruro de acetilo e isobutanol. La cuaternización del grupo dimetilamino se realiza en este método con yoduro de metilo en presencia de hidrogenocarbonato potásico en solución metanólica. Después se extrae el yoduro del trimetilaminiobutirato de isobutilo con cloroformo y se hidroliza con ácido clorhídrico, separando los compuestos inorgánicos con Ag₂O y una resina de intercambio iónico. Este proceso no es viable para la práctica industrial porque es largo, costoso e ineficiente.

Otro método para producir la GBB a partir del ácido gamma-aminobutírico (Zeitschr. f. Biol. 86, 187, 1927) consiste en la metilación con sulfato de dimetilo. Sin embargo no queda claro el modo de obtener la GBB hidratada de gran pureza a partir de las sales producidas en este proceso.

Otro método de obtención de la GBB (EP 284292) consiste en alquilar dos equivalentes de trimetilamina con un éster de ácido gamma-bromobutírico en acetona y posterior hidrólisis del bromuro del trimetilaminiobutanoato de etilo a un pH de 12-12,5 con un exceso de hidróxido potásico en etanol acuoso. La obtención de la GBB requiere 3-4

días. Se neutraliza la mezcla reaccionante con ácido sulfúrico del 20 % y se concentra, obteniéndose el producto de la reacción.

Lamentablemente no se describe la purificación del producto final y este no se caracteriza. El producto empleado para síntesis posteriores se describe como bastante soluble en cloroformo (220,3 gramos de producto se disuelven en 300 gramos de cloroformo). Conviene notar que los hidratos de la GBB son prácticamente insolubles en cloroformo. La aplicación de este método de obtención de la GBB de nivel de pureza farmacéutico es complicada por otro hecho, a saber, la separación del KBr por filtración de la solución metanólica de la GBB no permite conseguir la separación completa del KBr.

Aksnes y col. (J. Chem. Soc., 103, 1959) han descrito la obtención del éster metílico de la GBB en un rendimiento bajo, del 20%, por ebullición del gamma-clorobutirato de metilo con trimetilamina en alcohol. Este compuesto intermedio puede considerarse como el eslabón más conveniente para la obtención de la GBB dihidratada. Sin embargo, el bajo rendimiento de este proceso complica su adopción para la producción industrial.

Un esquema similar para producir la GBB se ha propuesto en la patente US 5,087,745, que se toma como referencia de nuestra invención. Según este documento, en un autoclave se alquila la trimetilamina con el éster del ácido gamma-clorobutírico en etanol a presión, se hidroliza el éster con NaOH del 30% y se separa la mayor parte del NaCl por filtración, el resto se elimina por electrodiálisis. El rendimiento calculado de este proceso (sin la recuperación del producto ni la purificación) es del 80% y se dice que el producto final tiene una pureza del 99,5%. Sin embargo, la purificación y la cristalización no se describen y el rendimiento en producto se calcula después de la deshidratación total de la GBB.

El principal inconveniente de este proceso es que la recuperación de la GBB en forma de sal interna (ya sea monohidratada, ya sea dihidratada) y la purificación por electrodiálisis no pueden realizarse con el equipo estándar de las industrias químicas, ya que la electrodiálisis requiere un equipo especial y la extrapolación (escalado) de la producción requiere realizar ajustes experimentales de los parámetros de la electrodiálisis, por ejemplo la densidad de corriente y el caudal, las membranas quedan agotadas rápidamente y plantean problemas técnicos en el momento de reemplazarlas, los electrodos son de materiales especiales (titanio recubierto con platino). De forma concomitante con la electrólisis del agua pueden producirse gases explosivos, hay que pensar que este escenario es posible.

Por lo tanto, la finalidad de la presente invención es desarrollar un método de obtención de la sal interna de la GBB a partir de las sales formadas a través de los ésteres de ácidos gamma-halobutíricos, que pueda realizarse de modo conveniente y seguro, en un equipo (reactores) estándar de la industria química, con rendimiento elevado, formándose un producto final de pureza elevada, dicho método deberá ser apropiado para la ejecución en escala industrial.

Hemos descubierto de modo sorprendente que si se trata la mezcla reaccionante después de la hidrólisis básica, a saber, una mezcla de sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanamino y sales inorgánicas, con dióxido de carbono o dióxido de azufre en solución etanólica, entonces se destruye el doble de las sales y se separan completamente las sales inorgánicas por filtración simple.

Esto era totalmente inesperado, porque habían fracasado todos los intentos de separar las sales inorgánicas de la GBB por sedimentación con alcoholes sin tratar con CO₂ o SO₂, separándose como máximo el 92 % de las sales. De conformidad con el concepto general de solubilidad, se esperaba que el NaCl o el KCl, que son prácticamente insolubles en alcohol, precipitarían cuando un producto del tipo GBB, que contiene dichas sales, se disolviera en un disolvente, en el que el NaCl y el KCl son insolubles. Sin embargo, este no es el caso con la mezcla de la GBB y sales inorgánicas del tipo NaCl o KCl, porque la GBB evidentemente forma sales bastante estables y sales dobles solubles con estas sales inorgánicas. Todavía más inesperado era, por tanto, que estos aductos se destruyan con CO₂ o SO₂ y las sales inorgánicas se vuelvan separables de la GBB por simple filtración, tal como se describe en la presente invención.

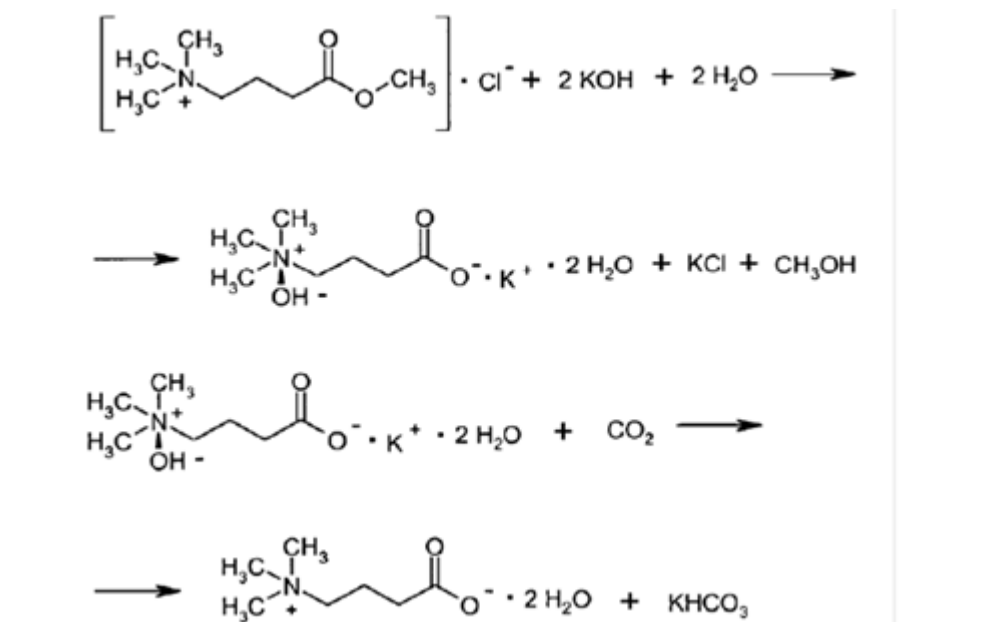
Por consiguiente, el presente proceso tiene una ventaja sustancial sobre la técnica anterior, ya que para la purificación no se requiere electrodiálisis ni resina de intercambio iónico. Este aspecto hace que el escalado (extrapolación) sea simple y la recuperación de la GBB sea mucho más fácil y efectiva que en los procesos conocidos previamente, lo cual es una ventaja tecnológica sustancial del proceso descrito ahora.

Como material de partida para este método puede utilizarse cualquier éster fácilmente hidrolizable del ácido 3-trimetilaminiobutanoico, a saber el éster de metilo, etilo, propilo o bencilo. Son apropiadas para este método las sales de los ésteres del ácido 3-trimetilaminiobutanoico, por ejemplo los haluros, metilsulfatos, hidrogenosulfatos, sulfatos, fosfatos, tosilatos y triflatos. Para la separación de las sales pueden utilizarse disolventes que no disuelvan las sales producidas durante los procesos de neutralización e hidrólisis básica, así como las combinaciones de los mismos. Es especialmente conveniente el uso de disolventes del tipo metanol, etanol, propanol, propanol-2. Si fuera necesario pueden utilizarse disolventes del tipo acetona, metiletilcetona u otros disolventes apropiados y combinaciones de los mismos.

Como agentes básicos para la saponificación pueden utilizarse sustancias tales como óxidos, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de sodio, potasio, litio, cesio, calcio o magnesio o bases orgánicas fuertes.

En el siguiente esquema de reacción se representa la obtención de la gamma-butirotetaina (GBB) con arreglo a una versión de la presente invención:

5



El proceso indicado se describe, pero no se limita, con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

- 10 Se disuelve el hidróxido potásico (20 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se le añade el cloruro del 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a $18\text{-}23^\circ\text{C}$ durante 1-3 h hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a $2\text{-}5^\circ\text{C}$, se mantiene durante 30-60 min y se filtra el KCl precipitado. Se lava el precipitado (KCl, 10,7 kg, ~92%) con etanol (3 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se saturan a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de carbono hasta un pH de ~8-8,5 (medido con el
- 15 pH-ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.

- Se enfría la mezcla reaccionante a $15\text{-}18^\circ\text{C}$ y se separa el precipitado por filtración. Se lava el precipitado suspendiéndolo en etanol (4 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a $45\text{-}50^\circ\text{C}$. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l), se mantiene a $1\text{-}3^\circ\text{C}$ durante 10-12 h y se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas (~ 250 g). Se concentra con vacío el líquido filtrado a $45\text{-}50^\circ\text{C}$, eliminando aprox. 280 l de propanol-2. Se añade acetona (100 l) con agitación. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a $35\text{-}40^\circ\text{C}$. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,4-21,0 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1
- 25 ó 2 moléculas) del producto cristalino dependerá de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recristalizarse en propanol-2.

Ejemplo 2

- Se disuelve el hidróxido potásico (20 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se le añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a $18\text{-}23^\circ\text{C}$ durante 1-3 h hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a $2\text{-}5^\circ\text{C}$, se mantiene durante 30 min y se filtra el KCl precipitado. Se lava el precipitado (KCl, 10,7 kg, ~92%) con etanol (3 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se saturan a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de azufre hasta un pH ~8-8,5 (medido con el pH-
- 30 ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.

Se enfría la mezcla reaccionante a $15\text{-}18^\circ\text{C}$, se separa el precipitado por filtración y se lava suspendiéndolo en

etanol (4 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a 45-50°C. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l) y se mantiene a 1-3°C durante 10-12 h. Se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas (~420 g) y se concentra con vacío el líquido filtrado a 45-50°C, separándose unos 280 l de propanol-2. Se añade acetona (100 l) al residuo con agitación. Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a 35-40°C. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,0-20,5 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2 moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recrystalizarse en propanol-2.

Ejemplo 3

Se disuelve el hidróxido potásico (20 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a 18-23°C durante 1-3 h hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C, se mantiene durante 30 min y se satura a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de carbono con agitación vigorosa y con enfriamiento.

Se enfría la mezcla reaccionante a 15-18°C y se separa el precipitado por filtración. Se lava el precipitado suspendiéndolo en etanol (4 x 30 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a 45-50°C. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l), se mantiene a 1-3°C durante 10-12 h y se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas (~230 g). Se concentra el líquido filtrado en el rotavapor a 45-50°C en un baño de agua, sacándose aprox. 280 l de propanol-2 y se añade la acetona (100 l). Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a 35-40°C. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,7-20,8 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2 moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recrystalizarse en propanol-2.

Ejemplo 4

Se disuelve el hidróxido potásico (20 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a 18-23°C durante 1-3 h hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C y se satura a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de azufre hasta pH -8-8,5 (medido con pH-ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.

Se enfría la mezcla reaccionante a 15-18°C, se separa el precipitado por filtración y se lava suspendiéndolo en etanol (4 x 30 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a 45-50°C. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l), se mantiene a 1-3°C durante 10 -12 h. Se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas y se concentra con vacío el líquido filtrado a 45-50°C, sacándose unos 280 l de propanol-2. Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a 35-40°C. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,3-20,9 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2 moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recrystalizarse en propanol-2.

Ejemplo 5

Se disuelve el hidróxido sódico (14,258 kg) en etanol del 96% y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a 18-23°C durante 1-3 h hasta que haya finalizado la saponificación (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C, se mantiene durante 30-60 min y se filtra el NaCl precipitado. Se lava el precipitado con etanol (3 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se saturan a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de carbono hasta pH ~8-8,5 (medido con el pH-ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.

Se enfría la mezcla reaccionante a 15-18°C, se separa el precipitado por filtración y se lava suspendiéndolo en etanol (4 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a 45-50°C. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l), se mantiene a 1-3°C durante 10-12 h y se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas. Se concentra con vacío el líquido filtrado a 45-50°C, sacándose aprox. 280 l de propanol-2 y se añade la acetona (100 l) con agitación. Se enfría la mezcla reaccionante a 2-5°C y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a 35-40°C. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,1-20,0 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2

moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recristalizarse en propanol-2.

Ejemplo 6

- 5 Se disuelve el hidróxido potásico (20 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a $18-23^\circ\text{C}$ hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a $2-5^\circ\text{C}$, se mantiene durante 30 min y se filtra el KCl precipitado. Se lava el precipitado (KCl, 10,7 kg, ~92%) con etanol (3 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se saturan a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de azufre hasta pH ~8-8,5 (medido con pH-ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.
- 10 Se enfría la mezcla reaccionante a $15-18^\circ\text{C}$, se separa el precipitado por filtración y se lava suspendiéndolo en etanol (4 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a $45-50^\circ\text{C}$. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l), se mantiene a $1-3^\circ\text{C}$ durante 10-12 h y se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas. Se concentra con vacío el líquido filtrado a $45-50^\circ\text{C}$, sacando aprox. 280 l de propanol-2 y se añade la acetona (100 l) con agitación. Se enfría la mezcla reaccionante a $2-5^\circ\text{C}$ y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a $35-40^\circ\text{C}$. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,4-21,0 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2 moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recristalizarse en propanol-2.

Ejemplo 7

- 25 Se disuelve el hidróxido potásico (49,264 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente a $18-23^\circ\text{C}$ hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a $2-5^\circ\text{C}$, se mantiene durante 30-60 min, se filtra el precipitado inorgánico y se lava con etanol (3 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se saturan a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de carbono hasta pH ~8-8,5 (medido con el pH-ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.
- 30 Se enfría la mezcla reaccionante a $15-18^\circ\text{C}$, se separa el precipitado por filtración y se lava suspendiéndolo en etanol (4 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a $45-50^\circ\text{C}$. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300), se mantiene a $1-3^\circ\text{C}$ durante 10-12 h y se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas. Se concentra con vacío el líquido filtrado, sacando unos 280 l de propanol-2. Se trata el residuo con acetona (100 l), se enfría a $2-5^\circ\text{C}$ y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a $35-40^\circ\text{C}$. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,6-21,3 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2 moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recristalizarse en propanol-2.

Ejemplo 8

- 40 Se disuelve el hidróxido potásico (10 kg) en etanol del 96% (170 l) y se enfría a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se añade el cloruro de 3-trimetilaminiobutanoato de metilo (30 kg) y se agita vigorosamente durante 1-3 h a $18-23^\circ\text{C}$ hasta que la saponificación haya finalizado (control cromatográfico). Se enfría la mezcla reaccionante a $2-5^\circ\text{C}$, se mantiene durante 30 min y se filtra. Se lava el precipitado con etanol (3 x 20 l), se reúnen los líquidos filtrados y se saturan a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ con dióxido de carbono hasta pH ~8-8,5 (medido con el pH-ímetro) con agitación vigorosa y con enfriamiento.
- 45 Se enfría la mezcla reaccionante a $15-18^\circ\text{C}$, se separa el precipitado por filtración y se lava suspendiéndolo en etanol (4 x 20 l). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío a $45-50^\circ\text{C}$. Se disuelve el residuo en propanol-2 absoluto (50 l) y se concentra con vacío. Se repite este procedimiento hasta que el contenido de agua en el propanol-2 retirado sea inferior al 2 %. Se disuelve el residuo seco en propanol-2 absoluto (300 l), se mantiene a $1-3^\circ\text{C}$ durante 10-12 h. Se separan por filtración las sales inorgánicas precipitadas y se concentra con vacío el líquido filtrado a $45-50^\circ\text{C}$, sacándose unos 280 l de propanol-2.
- 50 Se trata el residuo con acetona (100 l), se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se mantiene durante ~3-5 h. Se filtra el precipitado, se lava con acetona seca (20 l) y se seca con vacío a $35-40^\circ\text{C}$. Se obtiene la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (19,5-21,05 kg) con una pureza del 99,5% o superior. La cantidad de agua de cristalización (1 ó 2 moléculas) en el producto cristalino depende de las condiciones de secado. Se fuera necesario, el producto puede recristalizarse en propanol-2.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para obtener la sal interna del hidróxido de 3-carboxi-N,N,N-trimetil-l-propanaminio a partir de la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico por hidrólisis básica, caracterizado porque se purifica el producto final de los compuestos inorgánicos saturando su solución en un alcohol con un anhídrido de ácido gaseoso y se separan las sales inorgánicas por métodos ya conocidos de separación de precipitados.
2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico es una sal haluro.
- 10 3. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico es una sal metilsulfato.
4. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico es una sal tosilato.
5. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico es una sal éster de metilo.
- 15 6. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico es una sal éster de etilo.
7. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la sal del éster del ácido 3-trimetilaminiobutanoico es una sal éster de bencilo.
- 20 8. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de la hidrólisis básica se elige entre el grupo formado por los óxidos, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de sodio, potasio, litio, cesio, calcio o magnesio y mezclas de los mismos.
9. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea el agente básico en una proporción molar del 1,05 al 3,15 con respecto a dicha sal de éster.
10. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el agente básico es el hidróxido potásico.
- 25 11. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el agente básico es el hidróxido sódico.
12. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el agente básico es una mezcla de hidróxido potásico y carbonato potásico.
13. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol se elige entre el grupo formado por el metanol, etanol y propanol-2.
- 30 14. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el anhídrido de ácido es el dióxido de carbono.
15. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el anhídrido de ácido es el dióxido de azufre.