

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 105**

51 Int. Cl.:

C07C 33/26 (2006.01)

C07C 29/78 (2006.01)

C07D 251/10 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009 E 09781210 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2344435**

54 Título: **Procedimiento para aislar componentes enantiómeros a partir de mezclas de enantiómeros por cristalización controlada por tamaño de partícula**

30 Prioridad:

29.07.2008 EP 08013586

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.05.2016

73 Titular/es:

**POXEL (100.0%)
200 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**MAILLARD, DAVID;
KOLLER, GUNTRAM;
WAKARESKO, EWGENIJ y
GOTTBURG-REININGER, SABINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 569 105 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 aislar componentes enantiómeros a partir de mezclas de enantiómeros por cristalización controlada por tamaño de partícula

Descripción

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para aislar componentes enantiómeros a partir de una mezcla de enantiómeros de 4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina o sus tautómeros por cristalización controlada por tamaño de partícula.

Técnica anterior

10 El aislamiento de enantiómeros a partir de una mezcla de enantiómeros es típicamente difícil porque por lo general los enantiómeros tienen propiedades químicas y físicas idénticas tales como puntos de fusión y ebullición, u otras propiedades de esta índole usadas normalmente para la separación. Además, tienden a cristalizar como cristales racémicos y no como conglomerados formados por una mezcla de cristales enantiómeros puros, que se podrían separar por cristalización preferencial (llamada también resolución por arrastre). Por lo tanto, una forma habitual
15 usada en la actualidad para obtener enantiómeros no es mediante el aislamiento de enantiómeros individuales a partir de una mezcla, sino más bien por síntesis asimétrica del enantiómero. La eficiencia de una síntesis de este tipo depende en gran medida de la estructura química del enantiómero y puede estar lastrada por una ausencia de selectividad.

20 Las técnicas para aislar enantiómeros usadas actualmente incluyen diversas realizaciones de cromatografía tales como la cromatografía en lecho móvil simulado (SMB, por sus siglas en inglés). Sin embargo, los métodos basados en la cromatografía no son capaces hasta la fecha de aislar enantiómeros y/o no pueden aislar algunos enantiómeros de forma económica en cantidades comerciales.

25 Se han propuesto diversos métodos de cristalización para separar enantiómeros a partir de una mezcla, incluidas la cristalización preferencial, co-cristalización y emulsión-cristalización. Los documentos relevantes de la técnica anterior son los siguientes:

El documento DE 2135717 describe un procedimiento para la purificación de un componente de una mezcla líquida seleccionada de hidrocarburos aromáticos e impurezas, por cristalización en un agente refrigerante, así como un aparato de cristalización. El procedimiento no implica la separación de enantiómeros y comprende la producción de una emulsión.

30 El documento GB 796343 describe un procedimiento para purificar ácido sulfúrico por cristalización fraccional. El procedimiento no implica la separación de enantiómeros y comprende la producción de una dispersión/emulsión.

El documento GB 865311 hace referencia a un procedimiento para la resolución continua de aminoácidos racémicos, es decir, ácido D- y L-glutámico. En primer lugar, un enantiómero cristaliza y se separa del licor madre. A continuación, el isómero antípoda cristaliza y se retira de la solución.

35 El documento GB 1455710 se dirige a la resolución de isómeros ópticamente activos por siembra y cristalización selectivas. Una vez más, cristaliza y se separa en primer lugar un enantiómero del licor madre. A continuación, el isómero antípoda cristaliza y se retira de la solución.

40 El documento EP 0548028 describe la purificación de compuestos orgánicos a partir de una mezcla de agregados, mediante cristalización realizada por un sistema de tres fases. El procedimiento comprende la producción de una dispersión/emulsión.

El documento EP 0838448 describe un procedimiento para la separación de una mezcla de enantiómeros por medio de al menos un agente de resolución. El procedimiento requiere la presencia de al menos un agente de resolución.

45 El documento WO 96/06080 se refiere a un procedimiento para la separación de enantiómeros de una lactama bicíclica. En primer lugar, cristaliza un enantiómero que se separa del licor madre. A continuación, cristaliza el isómero antípoda y se retira de la solución.

El documento WO 97/32644 se dirige a un procedimiento para separar una sustancia deseada de una mezcla de agregados, procedimiento en el cual se forma una dispersión de tres fases. El procedimiento implica la producción de una dispersión/emulsión.

50 El documento WO 99/12623 describe un procedimiento de separación de una sustancia deseada a partir de una mezcla de agregados en una emulsión. La emulsión contiene, además, uno o múltiples agentes tensioactivos tales como solubilizadores, tensioactivos y/o dispersantes. El procedimiento comprende la producción de una dispersión/emulsión.

El documento WO 00/53283 describe un procedimiento para aislar componentes enantiómeros a partir de una mezcla de enantiómeros por co-cristalización, por medio de agentes quirales o aquirales de co-cristalización. El procedimiento requiere la presencia de agentes de co-cristalización y que los enantiómeros cristalicen como un conglomerado.

- 5 El documento WO 00/54865 hace referencia a un procedimiento para purificar sustancias por cristalización de emulsión, con reciclaje (recuperación) de la emulsión. El procedimiento no implica la separación de enantiómeros y comprende la producción de una dispersión/emulsión.

10 El documento WO 04/089917 se dirige a un procedimiento para la resolución de aminas derivadas de dihidro-1,3,5-triazinas a partir de la correspondiente mezcla racémica. El procedimiento utiliza HPLC quiral en fase supercrítica y reactivos quirales tales como ácidos quirales.

Collet et al (*Chem. Rev.* 1980, 80(3), pág. 215) describen la posibilidad de separar enantiómeros a partir de una mezcla racémica por cristalización de cristales de diferentes tamaños de cada enantiómero.

15 Lorenz et al. (*Chem. Eng. Proc.* 2006, 45, pág. 863) describen un procedimiento continuo para la separación de enantiómeros de una mezcla racémica, por medio de etapas alternativas de cristalización del primer enantiómero, filtración, cristalización del segundo enantiómero y filtración.

Compendio de la invención

20 La presente invención describe un procedimiento novedoso para aislar componentes enantiómeros a partir de una mezcla de enantiómeros, preferiblemente un racemato, que no comprende la producción de una dispersión o emulsión y/o no requiere la presencia de un agente de resolución, agente tensioactivo y/o agente de co-cristalización.

De manera sorprendente, el problema descrito en la presente invención se ha resuelto en un aspecto, proporcionando un procedimiento para aislar componentes enantiómeros de una mezcla de enantiómeros mediante cristalización controlada por tamaño de partículas, que comprende las etapas de:

- 25 a) formar una solución de una mezcla de enantiómeros (R) y (S) en un disolvente, sin ningún aditivo o agente adicionales;
- 30 b) sembrar la solución de la etapa (a) simultánea o consecutivamente con cristales de siembra del enantiómero (R) y con cristales de siembra del enantiómero (S), en donde los cristales de siembra del enantiómero (R) difieren en tamaño de los cristales de siembra del enantiómero (S), para permitir la separación de los cristales compuestos de una mezcla enriquecida con enantiómero (R) a partir de los cristales compuestos de una mezcla enriquecida con enantiómero (S);
- c) inducir una cristalización simultánea del enantiómero (R) y enantiómero (S); y
- d) aislar los cristales compuestos de una mezcla enriquecida con enantiómero (R) de los cristales compuestos de una mezcla enriquecida con enantiómero (S) por medio de separación de tamaño de los cristales, preferiblemente por cribado, fusión o sedimentación, en particular, por cribado.

35 Las expresiones "cristalización controlada por tamaño de partícula" y "aislamiento de cristales compuestos de una mezcla enriquecida con enantiómero (R) de cristales compuestos de una mezcla enriquecida con enantiómero (S) por separación de tamaño de los cristales", según el significado de la presente invención, se refieren a una separación de enantiómeros basada en la cristalización, con control concomitante del tamaño de partícula de los cristales enantiómeros que se separarán en último término. Para alcanzar este objetivo, los cristales (de siembra) del enantiómero (R) deben diferir suficientemente en tamaño de los cristales (de siembra) del enantiómero (S), permitiendo de este modo la separación por medio de un simple procedimiento de separación de tamaño tal como cribado, usando una criba con un tamaño definido de poro que permite el paso de los cristales más finos de la mezcla del primer enantiómero enriquecido, y retiene los cristales más grandes de la mezcla del otro enantiómero enriquecido; por la selección del diámetro de partícula de los correspondientes cristales de siembra se puede ajustar la diferencia suficiente necesaria de tamaño entre los tipos de cristales de ambos enantiómeros.

45 El término "disolvente", según el significado de la presente invención, se refiere a disolventes puros o mezclas de disolventes tales como agua, disolventes orgánicos y sus mezclas. Los disolventes orgánicos incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos, alcoholes (tales como etanol, metanol, propanol, isopropanol, n-butanol y terc.-butanol), ésteres y cetonas (tales como acetona y metiletilcetona) y sus mezclas. El disolvente preferido es etanol. La elección del disolvente depende de las solubilidades relativas en este disolvente de los enantiómeros que se deben separar.

55 La expresión "sin ningún aditivo ni agente adicionales", en relación con "disolvente" se refiere, según el significado de la presente invención, a disolventes o mezclas de disolventes según se definen en este documento, que no contienen más sustancias adicionales, excepto los enantiómeros que se deben separar. Las sustancias adicionales aludidas son, por ejemplo, aditivos para disolventes, solubilizadores, tensioactivos y agentes dispersantes según se describen en los documentos WO 99/12623 y WO 97/32644, y agentes de resolución, según se describe en el documento EP 0838448.

La inducción de una cristalización (simultánea) del enantiómero (R) y el enantiómero (S) puede lograrse por métodos convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, por supersaturación, en la que se disuelve una cantidad en exceso de enantiómero (R) y enantiómero (S) por medio de ultrasonidos o empleando temperaturas elevadas. O la supersaturación se alcanza enfriando la solución que contiene los dos enantiómeros. La solución sobresaturada se siembra simultánea o consecutivamente con cristales de siembra de enantiómero (R) y con cristales de siembra de enantiómero (S), en donde los cristales de siembra de enantiómero (R) difieren en tamaño de los cristales de siembra de enantiómero (S). El uso de condiciones de enfriamiento controlado en la siguiente etapa de cristalización permite, principalmente, el crecimiento de cristales de los cristales de siembra y evita la nucleación espontánea. A medida que se alcanza la temperatura final del procedimiento de cristalización, la suspensión se filtra sencillamente a través de un filtro ("Nutsche" o centrífuga). Los cristales aislados se secan y, por último, se criban con el fin de separar los cristales finos compuestos por una mezcla enriquecida con el primer enantiómero de los cristales de mayor tamaño, compuestos por una mezcla enriquecida con el otro enantiómero.

En otro aspecto, el problema descrito en la presente invención se ha resuelto, de manera sorprendente, ofreciendo el procedimiento descrito anteriormente que comprende, adicionalmente, las etapas siguientes:

- e) disolver los cristales aislados, compuestos por una mezcla enriquecida con el enantiómero (R) en un disolvente sin aditivos ni agentes adicionales y, de forma separada, disolver los cristales aislados, compuestos por una mezcla enriquecida con el enantiómero (S), en un disolvente sin aditivos ni agentes adicionales;
- f) sembrar la solución enriquecida con enantiómero (R) con cristales de siembra del enantiómero (R) y, por separado, sembrar la solución enriquecida con enantiómero (S) con cristales de siembra del enantiómero (S);
- g) inducir la cristalización del enantiómero (R) y, por separado, inducir la cristalización del enantiómero (S);
- h) aislar los cristales compuestos por una mezcla enriquecida adicionalmente con enantiómero (R) y, por separado, aislar los cristales compuestos por una mezcla enriquecida adicionalmente con enantiómero (S).

En una realización preferida, se proporcionan los procedimientos descritos en este documento, en donde la mezcla de enantiómeros (R) y (S) es un racemato de enantiómeros (R) y (S) que, preferiblemente, forman un conglomerado.

En otra realización preferida, se ofrecen los procedimientos y las realizaciones preferidas que se describen en este documento, en donde la solución de "licor madre" remanente después de la etapa (d) y/o la etapa (h) se recicla como solución en la etapa (a) y/o la solución de la etapa (a) se rellena antes de la etapa (b) y se repite todo el procedimiento. Este reciclaje da como resultado mejoras importantes del rendimiento.

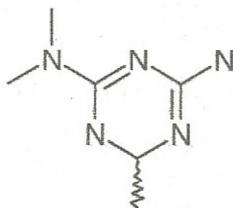
En otra realización preferida, se proporcionan los procedimientos y las realizaciones preferidas que se describen en este documento, en donde el disolvente de la etapa (a) y/o la etapa (e) se selecciona del grupo que consiste en: agua, disolventes orgánicos y sus mezclas, en donde los disolventes orgánicos incluyen hidrocarburos alifáticos y aromáticos, alcoholes (tales como etanol, metanol, propanol, isopropanol, n-butanol y terc.-butanol), ésteres y cetonas (tales como acetona y metiletilcetona) y sus mezclas. Se prefiere etanol.

La mezcla de enantiómeros (R) y (S) de los procedimientos y realizaciones preferidas que se describen en este documento, es una mezcla de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (1) y ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (2), preferiblemente, un racemato de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (1) y ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (2).

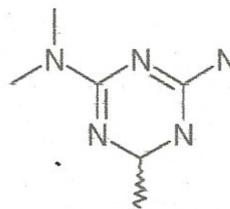


En otra realización preferida, se proporcionan los procedimientos y las realizaciones preferidas que se describen en este documento, en donde ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina y ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina están presentes como sales hidrocioruro.

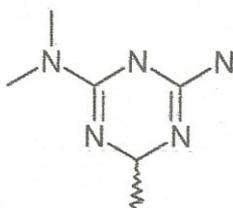
Los dos enantiómeros mencionados anteriormente coexisten con sus diferentes mesómeros tal como se muestra a continuación. Está previsto que el alcance de la presente invención comprenda estos mesómeros.



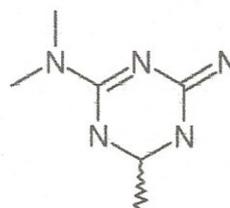
Denominación AutoNom:

6,N*2*,N*2*-trimetil-1,6-dihidro-
[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Denominación AutoNom:

6,N*4*,N*4*-trimetil-1,6-dihidro-
[1,3,5]triazina-2,4-diamina

Denominación AutoNom:

6,N,N-trimetil-3,6-dihidro-[1,3,5]triazina-
2,4-diamina

Denominación AutoNom:

(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-
[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina

Los compuestos derivados de triazina se designaron usando el software AutoNom 2000 (ISIS®/Draw 2.5; MDL).

La invención se explica de manera más detallada mediante los siguientes ejemplos, aunque no está limitada a ellos.

5 Ejemplos

Ejemplo 1 según la invención: Aislamiento de enantiómeros de hidrocloreto de (4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina

Primera etapa – Cristalización controlada por tamaño de partícula

Se disuelve 1,1 kg de racemato de hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-
10 dimetilamina / hidrocloreto de ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina en 5,5 kg de
etanol y la solución resultante se agita cuidadosamente con un agitador de hélice metálico (ángulo ≈ 45°, 150 rpm) y
se enfría a 55°C para la siembra. Se agregan 70 g de cristales de hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-
15 tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (tamaño de la criba > 300 μm) y, a continuación, se agita bajo condiciones
isotérmicas durante 30 min antes de sembrarla con 15 g de cristales de hidrocloreto de ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-
tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (tamaño de la criba <59 μm) y agitación adicional durante 30 min a 55°C.

Por último, la mezcla se enfría con cuidado, con una rampa de programación lenta:

-0,07 K/min hasta 45°C, calentamiento rápido hasta 50°C y agitación durante 30 min a 50°C

-0,07 K/min hasta 30°C, calentamiento rápido hasta 35°C y agitación durante 30 min a 35°C

-0,07 K/min hasta 10°C, calentamiento rápido hasta 15°C y agitación durante 30 min a 15°C

20 -0,07 K/min hasta -15°C.

En cuanto se alcanza la temperatura final de -15°C, la suspensión completa se filtra en un filtro con succión, la torta de filtración obtenida se lava con 550 g de etanol frío (5 a 7°C) y, finalmente, se seca al vacío durante 2 días (≈ 200 mbar) a temperatura ambiente en un desecador.

Se aíslan 1011,6 g de cristales desecados, correspondientes a un rendimiento de 92% (no se toman en consideración los cristales de siembra).

Subsiguientemente, se criban los cristales desecados (Tabla 1).

Tabla 1

Fracción	Valores de cribado [µm]	m [g]	Rendimiento [%]	Contenido de HPLC [%]	
				enantiómero R	enantiómero S
07EW075.1	---	1005,76	100	---	---
07EW075.2	>900	10,24	1,0	65,1	34,8
07EW075.3	500 – 900	131,95	13,1	87,1	12,7
07EW075.4	200 – 500	180,91	18,0	83,4	16,3
07EW075.5	100 - 200	117,43	11,7	50,7	48,9
07EW075.6	<100	565,23	56,2	34,2	65,5

5

Segunda etapa – cristalización controlada termodinámicamente de la fracción enriquecida con hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina:

10 Las fracciones 07EW075.3 y 07EW075.4 (Tabla 1) se mezclan para dar 312,4 g de cristales con la composición siguiente: (hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, 85,2%, hidrocloreto de ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, 14,8%). Estos cristales se disuelven en 3755 g de etanol a 55°C bajo agitación (200 rpm). La solución resultante se enfría a 48°C y se siembra con 13,7 g de cristales de hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina.

15 La mezcla se agita inicialmente durante 1 h a 46°C y, a continuación, se enfría a 0°C con una rampa controlada de -0,2 K/min. La suspensión resultante se filtra directamente a 0°C en un filtro con succión, la torta se lava con 150 g de etanol frío (5 a 7°C) y finalmente se seca en un desecador a temperatura ambiente.

Se obtienen de este modo 206,4 g de cristales de hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, con una ee=93,8% (composición: hidrocloreto de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, 96,6%, hidrocloreto de ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, 3,1%).

20 El rendimiento de la segunda etapa es 66,1% (sin considerar los cristales de siembra).

Se lleva a cabo el mismo procedimiento con la fracción enriquecida con hidrocloreto de ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, de manera similar, con el fin de aumentar el rendimiento del procedimiento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para aislar componentes enantiómeros desde una mezcla de enantiómeros (R) y (S), en donde la mezcla de enantiómeros es una mezcla de ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina y ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, o tautómeros de los mismos, por cristalización controlada por tamaño de partículas, que comprende las etapas de:
- 10 a) formar una solución de dicha mezcla de enantiómeros (R) y (S) en un disolvente, sin ningún aditivo o agente adicional;
- b) sembrar la solución de la etapa (a), simultánea o consecutivamente, con cristales de siembra del enantiómero (R) y con cristales de siembra del enantiómero (S), en donde los cristales de siembra del enantiómero (R) difieren en tamaño de los cristales de siembra del enantiómero (S), para permitir la separación de los cristales compuestos por una mezcla enriquecida con enantiómero (R) de los cristales compuestos por una mezcla enriquecida con enantiómero (S);
- 15 c) inducir una cristalización simultánea del enantiómero (R) y el enantiómero (S); y
- d) aislar los cristales compuestos por una mezcla enriquecida con enantiómero (R) de los cristales compuestos por una mezcla enriquecida con enantiómero (S) por separación de tamaño de los cristales.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:
- 20 e) disolver los cristales aislados compuestos por una mezcla enriquecida con el enantiómero (R) en un disolvente, sin ningún aditivo o agente adicional y, por separado, disolver los cristales aislados compuestos por una mezcla enriquecida con el enantiómero (S) en un disolvente, sin ningún aditivo o agente adicional;
- f) sembrar la solución del enantiómero (R) con cristales de siembra del enantiómero (R) y, por separado, sembrar la solución del enantiómero (S) con cristales de siembra del enantiómero (S);
- g) inducir la cristalización del enantiómero (R) y, por separado, inducir la cristalización del enantiómero (S);
- h) aislar los cristales compuestos por una mezcla enriquecida adicionalmente con enantiómero (R) y, por separado, aislar los cristales compuestos por una mezcla enriquecida adicionalmente con enantiómero (S).
- 25 3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la mezcla de enantiómeros (R) y (S) es un racemato de enantiómeros (R) y (S).
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la mezcla de enantiómeros (R) y (S) es un racemato de enantiómeros (R) y (S) que forman un conglomerado.
- 30 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la solución de "licor madre" remanente después de la etapa (d) y/o la etapa (h) se recicla como solución en la etapa (a) y/o la solución en la etapa (a) se rellena antes de la etapa (b) y se repite todo el procedimiento.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el disolvente en la etapa (a) y/o la etapa (e) se selecciona del grupo que consiste en: agua, disolventes orgánicos y sus mezclas.
- 35 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde el disolvente en la etapa (a) y/o (e) se selecciona del grupo que consiste en: hidrocarburos alifáticos y aromáticos, alcoholes, ésteres, cetonas y sus mezclas.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde los alcoholes se seleccionan de etanol, metanol, propanol, isopropanol, n-butanol y terc.-butanol.
9. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde las cetonas se seleccionan de acetona y metiletilcetona.
- 40 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el disolvente en la etapa (a) y/o la etapa (e) es etanol.
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde ((R)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina y ((S)-(4-imino-6-metil-1,4,5,6-tetrahidro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina, o sus tautómeros están presente en forma de sales hidrocioruro.
- 45 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la separación por tamaño de los cristales en la etapa (d) se lleva a cabo por cribado, fusión o sedimentación.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en donde la separación por tamaño de cristales se lleva a cabo por cribado.
14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la etapa (c) se lleva a cabo enfriando la solución que contiene ambos enantiómeros, bajo condiciones de enfriamiento controlado.