

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

|                                                                                |                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (22) Data de pedido: <b>2009.02.19</b>                                         | (73) Titular(es):<br><b>GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY</b><br><b>53, KRUSTPILS STREET RIGA 1057</b> LV                                                                   |
| (30) Prioridade(s): <b>2008.02.19 LV 080022</b><br><b>2008.02.19 LV 080023</b> |                                                                                                                                                                           |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2010.11.10</b>                           | (72) Inventor(es):<br><b>IVARS KALVINS</b> LV<br><b>PUGOVICS OSVALDS</b> LV<br><b>ALEKSANDRS CERNOBROVIJS</b> LV<br><b>AGNIJA IEVINA</b> LV<br><b>ANTONS LEBEDEVIS</b> LV |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2011.05.25</b><br><b>168/2011</b>             | (74) Mandatário:<br><b>PEDRO GIL DA SILVA PELAYO DE SOUSA HENRIQUES</b><br><b>R DE SÁ DA BANDEIRA 706 2 ESQ 4000-432 PORTO</b> PT                                         |

(54) Epígrafe: **SAIS CARBÓNICOS E DE ÁCIDO SULFÚRICO DE ÉSTERES DE 3-(2,2,2- TRIMETIL-HIDRAZÍNIO)PROPIONATO E SUA UTILIZAÇÃO PARA A PREPARAÇÃO DE DI-HIDRATO DE 3-(2,2,2-TRIMETILHIDRAZÍNIO) PROPIONATO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A SAIS CARBÓNICOS E SULFÚRICOS DE ÉSTERES DE 3-(2,2,2-TRIMETILHIDRAZÍNIO) PROPIONATO E SUA UTILIZAÇÃO PARA A PREPARAÇÃO DE DI-HIDRATO DE 3-(2,2,2-TRIMETIL-HIDRAZÍNIO)PROPIONATO.

## DESCRIÇÃO

### **SAIS CARBÓNICOS E DE ÁCIDO SULFÚRICO DE ÉSTERES DE 3-(2,2,2-TRIMETIL-HIDRAZÍNIO)PROPIONATO E SUA UTILIZAÇÃO PARA A PREPARAÇÃO DE DI-HIDRATO DE 3-(2,2,2-TRIMETIL-HIDRAZÍNIO)PROPIONATO**

#### Campo técnico

A presente invenção refere-se a sais carbónicos e de ácido sulfúrico de ésteres de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato e sua utilização para a preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (nome internacional não proprietário - "Meldonium").

#### Antecedentes da Técnica

O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato é conhecido pelas suas propriedades cardioprotectoras sob o Nome Internacional Não Proprietário de Meldonium. São conhecidos vários métodos para a preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

Geralmente, o processo envolve a reacção de 1,1-dimetil-hidrazina com ésteres de ácido acrílico que leva aos ésteres de 3-(2,2-dimetil-hidrazina)propionato, depois alquilados com um haleto de metilo ou dimetilsulfato para produzir o halogeneto de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou metilsulfato apropriado, que são depois hidrolisados e desionizados.

Um método de hidrólise alcalina convencional de ésteres carbónicos e de ácido sulfúrico no caso dos sais de alquil-

3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato não foi realizado com sucesso até agora devido aos problemas de separação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato e os sais inorgânicos resultantes. É conhecido que o di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato forma sais duplos relativamente estáveis de composição variável (SU849724). No documento US 4481218 o di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato é preparado passando uma solução de sais de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)alquilpropionato através de uma coluna de troca iônica.

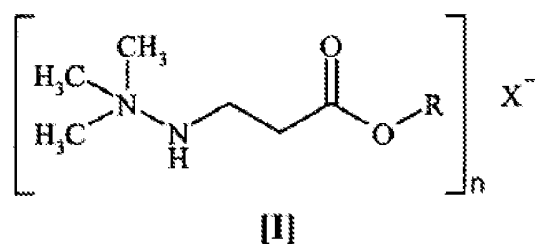
O documento WO 2008/028514 A (SILVA JORGE) 13.03.2008, revelou um método de produção de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato por hidrólise do haleto de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou ésteres de metilsulfato sob condições ácidas, catalisadas por HCl, ácido sulfúrico, ácido fosfórico etc., seguido por neutralização por uma base inorgânica apropriada (por exemplo, hidróxido de sódio, potássio, cálcio ou magnésio ou outra base apropriada, por exemplo carbonato ou bicarbonato de sódio, potássio, lítio ou cério, etc.) e os sais duplos assim obtidos podem ser separados pelo processo inventado utilizando saturação da solução com dióxido de carbono ou dióxido de enxofre.

#### Revelação da Invenção

Verificou-se inesperadamente que sais carbônicos e de ácido sulfúrico de ésteres alquilo e arilalquilo de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato são facilmente obtíveis a partir dos correspondentes propionatos de 3-(2,2-dimetil-hidrazino) utilizando dimetilcarbonato (DMC) como o agente de alquilação, e são intermediários adequados

para a preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato. A principal vantagem da presente invenção é a preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato num processo de um só passo a partir de sais carbónicos e de ácido sulfúrico de ésteres de alquilo e de arilaquilo de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato, inesperadamente sem formação de sais duplos.

De acordo com a presente invenção, os alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionatos de fórmula geral I:



em que n representa 1 ou 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> e C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; e X representa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, ou SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, podem facilmente e praticamente de forma quantitativa ser hidrolisados em Meldonium mesmo sem utilização de reagentes específicos (quando X representa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) ou após tratamento com hidróxido de potássio (quando X representa HSO<sub>4</sub><sup>2-</sup> e SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), inesperadamente - sem formação de sais duplos.

O método da presente invenção pode ser descrito em geral através de combinação sequencial dos dois passos do processo:

- (a) No primeiro passo, o alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato ou o arilalquil-3-(2,2,-dimetil-

hidrazino)propionato ou os seus sulfatos foram feitos reagir com dimetilcarbonato em metanol. A mistura de reacção foi aquecida a 50-115°C, controlada por cromatografia. O excesso de metanol ou etanol e dimetilcarbonato foi removido por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida. O precipitado sólido foi filtrado; o produto bruto foi lavado no filtro com acetona. A recristalização dos produtos brutos produziu 80-96% do hidrogenocarbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou hidrogenocarbonato de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (ou os carbonatos correspondentes) e 60-96% de hidrogenossulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (ou os sulfatos correspondentes).

(b) No segundo passo do processo os intermediários de Meldonium do primeiro passo são hidrolisados no produto final, contudo para carbonatos e sulfatos o procedimento é ligeiramente diferente. No caso do carbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (ou os correspondentes hidrogenocarbonatos), soluções concentradas destas substâncias em água ou em água contendo solventes foram aquecidos com controlo cromatográfico até a conversão total dos materiais de partida. Dependendo do solvente utilizado, a temperatura da reacção pode ser variada e o correspondente alcanol ou arilalcanol, formado como um produto de hidrólise, pode ser simultaneamente removido por destilação da mistura de reacção. No final

da reacção os solventes foram removidos por evaporação e o produto bruto foi lavado com acetona e seco em vácuo. O rendimento do di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato está no intervalo de 90-96% com >99,5% da pureza do produto.

No caso do sulfato de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou sulfato de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (ou os correspondente hidrogenossulfatos), a reacção de hidrólise foi efectuada por agitação em etanol ou outro solvente contendo água com uma quantidade aproximadamente equimolar de hidróxido de potássio. Dependendo do solvente utilizado, a temperatura da reacção pode ser variada e o correspondente alcanol ou arilalcanol, formado como um produto de hidrólise, pode ser simultaneamente removido por destilação da mistura de reacção. Após a total conversão dos materiais de partida, controlada por cromatografia, a mistura de reacção foi filtrada, evaporada e purificada, se necessário. A produção de Meldonium esteve no intervalo de 90-96%.

A alquilação do passo (a) do processo descrito prossegue no intervalo de 50°C a 120°C, de um modo preferido no intervalo de 70°C a 110°C, de um modo mais preferido no intervalo de 85°C a 100°C. A hidrólise do passo (b) do processo descrito prossegue no intervalo de 25°C a 100°C, de um modo preferido no intervalo de 70°C a 90°C.

De acordo a presente invenção, o metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato é o alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)-propionato preferido para o passo (a) do processo descrito. A alquilação de etil- e alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)-propionatos superiores com DMC em metanol leva à mistura de

produtos devido à substantiva transesterificação do propionato de partida. A realização da alquilação dos ésteres de alquilo superiores em álcoois correspondentes (e.g., alquilação de etil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato em etanol) leva à diminuição da taxa de reacção de alquilação; a elevação da temperatura pode acelerar a reacção de alquilação, mas também leva à formação de grande quantidade de produtos colaterais. Deste modo, a alquilação do etil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato com DMC em etanol ocorre a temperaturas superiores às do caso do éster de metilo, e a mistura resultante contém mais produtos colaterais. A alquilação do benzil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato com DMC em álcool benzílico a 115°C também produz uma grande quantidade de produtos colaterais e apenas vestígios do produto de alquilação desejado. A diminuição da taxa de alquilação e o aumento da formação de produtos colaterais foram observados para ésteres de etilo e superiores ambos na forma da base e sulfato. Os sulfatos de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato e de sulfatos de arilalquil-3-(2,2,-dimetil-hidrazino)propionato, antes da reacção com DMC, foram obtidos a partir dos correspondentes alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionatos e arilalquil-3-(2,2- dimetil-hidrazino)propionatos pela sua reacção com ácido sulfúrico em acetona à temperatura ambiente com rendimentos de cerca de 90%.

A principal vantagem do método inventado é a utilização de um dimetilcarbonato como um agente de alquilação para obter os novos intermediários para a preparação do di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato. Outra vantagem do processo inventado é a facilidade de hidrólise dos sais carbónicos ou de ácido sulfúrico de ésteres de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato, que podem prosseguir

em água e/ou solventes contendo água, tal como álcoois de alquilo inferiores, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alquilcetonas e suas misturas. O método da presente invenção ultrapassa as desvantagens de WO 2008/028514 A (SILVA JORGE) de 13.03.2008, proporcionando um processo de um passo para obter di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato a partir de sais carbónicos e de ácido sulfúrico de ésteres de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato sem qualquer formação adicional de sais duplos.

Deste modo, a presente invenção proporciona um processo de fabrico em larga escala pouco dispendioso de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato sob utilização de reagentes pouco dispendiosos e disponíveis.

De acordo com a presente invenção, os carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidrogenossulfatos e sulfatos de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato, são intermediários adequados para produzir Meldonium. Para este propósito, os carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidrogenossulfatos e sulfatos de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato, como por exemplo, os carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidrogenossulfatos e sulfatos de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato podem ser também utilizados.

Os sais carbónicos e de ácido sulfúrico de ésteres de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato podem ser transferidos para o di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato com rendimentos elevados. A presente invenção será descrita em mais detalhe por referência aos exemplos não limitantes que se seguem. O âmbito da invenção

não deve ser limitado pelos exemplos de trabalho, que têm propósitos de demonstração. Um especialista na técnica pode por em prática a invenção com base nas revelações no presente pedido de patente.

### **Exemplo 1**

#### **Preparação de hidrogenocarbonatos de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (2 mol) ou o arilalquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (2 mol) foram dissolvidos em metanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1685 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 90°C num reactor até a reacção estar completa (controlada por GC).

O metanol e o dimetilcarbonato foram removidos por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida (~5000 mL). Os precipitados sólidos foram filtrados; o produto bruto foi lavado no filtro com acetona (2000 mL). O rendimento dos hidrogenocarbonatos de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato ou de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio) propionato estavam no intervalo de 80-96%.

### **Exemplo 2**

#### **Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O hidrogenocarbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato ou o hidrogenocarbonato arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato foi dissolvido na água e a mistura de reacção foi agitada em atmosfera de gás inerte a 85°C até à formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlada por HPLC).

A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 90-96%, pureza >99,5%.

### **Exemplo 3**

#### **Preparação de carbonatos de alquil-3-(2,2,2-dimetil-hidrazino)propionato ou arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O hidrato de hidrogenocarbonato de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato cristalino ou hidrato de hidrogenocarbonato de aralquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato cristalino ou a sua forma isenta de água foram aquecidos sob vácuo com formação quantitativa dos correspondentes carbonatos de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato ou aralquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato.

### **Exemplo 4**

#### **Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato**

O carbonato de alquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazíneo)-propionato ou carbonato de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato foi dissolvido em água e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 85°C até à formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlada por HPLC).

A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 90-96%, pureza >99,5%.

#### **Exemplo 5**

##### **Preparação de hidrogenocarbonato metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (294,4 g, 2 mol) foi dissolvido em metanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1685 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 90°C num reactor até a reacção estar completa (controlada por GC).

O metanol e dimetilcarbonato foram removidos por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida (~5000 mL). Os precipitados sólidos foram filtrados; o produto bruto foi lavado no filtro com acetona (2000 mL). O rendimento do hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato bruto foi de 384 g (86,5%).

Se o hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato for recristalizado a partir de isopropanol, obtém-se mono-hidrato de hidrogenocarbonato metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato, Pf. 68-70°C, espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,63 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,33 (2H, t,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,35 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ); 3,73 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

#### **Exemplo 6**

##### **Preparação de hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (294,4 g, 2 mol) foi dissolvido em metanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1685 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi agitada a 25°C durante 7 dias (controlado por GC). A análise da mistura de reacção mostra que a reacção não ocorre nestas condições.

#### **Exemplo 7**

##### **Preparação de hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (294,4 g, 2 mol) foi dissolvido em metanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1685 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi agitada a 50°C (controlado por GC). Após duas semanas a conversão de metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato é apenas de 2-3%; formam-se também algumas impurezas.

**Exemplo 8****Preparação de hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (294,4 g, 2 mol) foi dissolvido em metanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1685 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi agitada a 120°C (controlada por GC). Após 12 h de conversão observou-se completa em metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato, mas o conteúdo de hidrogeno-carbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato desejado na mistura de reacção é apenas uma percentagem pequena, os produtos principais são impurezas indefinidas.

**Exemplo 9****Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

A) Foi dissolvido hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (382 g, 1,72 mol) em água (2000 mL) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 85°C até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato estar completa (controlada por HPLC).

A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi 292 g (93,2%, pureza >99,5%).

B) Foi dissolvido hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (382 g, 1,72 mol) em etanol (4000 mL, 95%) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 85°C até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlada por HPLC). A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 298 g (95,1 %, pureza >99,5%).

C) Hidrato de hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (240,3 g, 1,0 mol) foi dissolvido em etanol (4000 mL, 95%) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 85°C até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlado por HPLC). A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 175 g (96,0%, pureza >99,5%).

### **Exemplo 10**

#### **Preparação de hidrogenocarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

O etil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (320 g, 2 mol) foi dissolvido em etanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1690 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 115°C num reactor até a reacção estar completa (controlado por GC).

O metanol e o dimetilcarbonato foram removidos por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida (~5000 mL). Os precipitados sólidos foram filtrados; o produto bruto foi lavado no filtro com acetona (2000 mL). O rendimento do hidrogenocarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato foi de 378 g (80,1%). Espectro  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,25 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.62 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ); 3.32 (2H, t,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.35 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ); 4.19 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### **Exemplo 11**

#### **Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato**

A) Foi dissolvido hidrogenocarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (100 g, 0,423 mol) em água (500 mL) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 85°C até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlado por HPLC).

A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 71,5 g (92,8%, pureza >99,5%).

B) Foi dissolvido hidrogenocarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (100 g, 0,423 mol) em etanol (1000 mL, 95%) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 85°C até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlado por HPLC).

A mistura de reacção foi evaporada, e depois foi adicionada acetona. Os precipitados foram separados por filtração. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 72,8 g (94,5%, pureza >99,5%).

### **Exemplo 12**

#### **Preparação de hidrogenossulfato de alquil-3-(2,2,2-dimetil-hidrazinium)propionato ou de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

Foi dissolvido sulfato de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (1,8 mol) ou sulfato de arilalquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (1,8 mol) em metanol (650 mL), foi depois adicionado dimetilcarbonato (1500 mL, 18 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 90°C num reactor até a reacção estar completa (controlado por HPLC).

O metanol e dimetilcarbonato foram removidos por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida (~5000 mL). A mistura de reacção foi filtrada e depois o filtrado foi dissolvido em etanol (300 mL), que foi evaporado. O hidrogenossulfato de alquil-3-(2,2,2-dimetil-hidrazinium)propionato ou de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato foi obtido e depois seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 60-96%.

**Exemplo 13****Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato**

Foi dissolvido hidrogenossulfato de alquil-3-(2,2,2-dimetil-hidrazínio)propionato ou de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato em etanol e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 0-20°C, ponto em que foi adicionada solução hidróxido de potássio (1,02 equivalentes) em etanol gota a gota sob agitação até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlado por HPLC).

Os precipitados foram separados por filtração. O filtrado foi aquecido a 40°C e foi adicionada resina de troca iónica acídica activada (Dowex 50WX8, 75 mg) ao filtrado e agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reacção foi filtrada e foi adicionado com carvão activado (40 mg) e agitado durante 15 minutos. A mistura de reacção foi filtrada, evaporada e seca sob pressão reduzida. O rendimento de di-hidrato do 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi 90-96%.

**Exemplo 14****Preparação de sulfatos de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato e sulfatos de arilalquil-3-(2,2,-dimetil-hidrazino)propionato.**

Foram dissolvidos alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato ou arilalquil-3-(2,2,-dimetil-hidrazino)propionato (2 mol) em acetona e foi adicionada

solução de acetona de ácido sulfúrico concentrado (1 mol) após agitação intensiva. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos; o produto bruto foi filtrado, lavado com acetona e seco sob vácuo. Rendimento de 91-96%.

### **Exemplo 15**

#### **Preparação de sulfato de alquil-3-(2,2,2-dimetil-hidrazínio)propionato ou de arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio) propionato**

Foi dissolvido sulfato de alquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (1,8 mol) ou sulfato de arilalquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino) propionato (1,8 mol) em etanol (650 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1500 mL, 18 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 90°C num reactor até a saponificação do éster estar completa (controlado por HPLC).

O metanol e dimetilcarbonato foram removidos por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida (~5000 mL). A mistura de reacção foi filtrada e depois o filtrado foi dissolvido em etanol (300 mL), que foi evaporado. O sulfato de alquil-3-(2,2,2-dimetil-hidrazínio)-propionato ou arilalquil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato foi obtido e depois seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 60-96%.

### **Exemplo 16**

#### **Preparação de sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato**

Foi dissolvido sulfato de metil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (70,1 g, 0,18 mol) em metanol (65 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (150 mL, 1,80 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 90°C num reactor até a reacção estar completa (controlado por HPLC).

Foram removidos metanol e dimetilcarbonato por destilação a uma pressão reduzida. O resíduo de destilação foi tratado com acetona arrefecida (~5000 mL). A mistura de reacção foi filtrada e depois o filtrado foi dissolvido em etanol (300 mL), que foi evaporado. O sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato foi obtido e depois seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 61,7 g (82%), espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,62 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3,32 (2H, t,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,34 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ); 3,72 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ).

### **Exemplo 17**

#### **Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato**

Foi dissolvido sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (45,45 g, 0,11 mol) em etanol (25 mL) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 0-20°C, ponto em que foi adicionada solução de hidróxido de potássio (14,62 g, 0,22 mol) em etanol (41 mL) gota a gota e agitada até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato estar completa (controlado por HPLC).

Os precipitados foram separados por filtração. O filtrado foi aquecido a 40°C e foi adicionada resina de

troca iónica acídica activada (Dowex 50WX8, 75 mg) foi ao filtrado e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reacção foi filtrada e foi adicionado carvão activado (40 mg) e agitado durante 15 minutos. A mistura de reacção foi filtrada, evaporada para metade do volume e arrefecida a 0°C. O di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi removido por filtração, lavado com etanol frio e seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 35,6 g (90%).

### **Exemplo 18**

#### **Preparação de sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato**

Foi dissolvido sulfato de etil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)propionato (419 g, 1 mol) em metanol (300 mL), depois foi adicionado dimetilcarbonato (1690 mL, 20 mol) à mistura de reacção. A mistura de reacção foi aquecida a 90°C num reactor até a reacção estar completa (controlado por HPLC).

Foram removidos o metanol e dimetilcarbonato por destilação a uma pressão reduzida. A mistura de reacção foi filtrada e o filtrado evaporado. O resíduo de destilação foi tratado com acetona (~5000 mL). O sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato precipitado foi removido por filtração, lavado com acetona e depois seco sob pressão reduzida. O rendimento foi de 297 g (61,0 %).

Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,25 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,60 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ); 3,32 (2H, t,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,34 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ); 4,18 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### **Exemplo 19**

#### **Preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)-propionato**

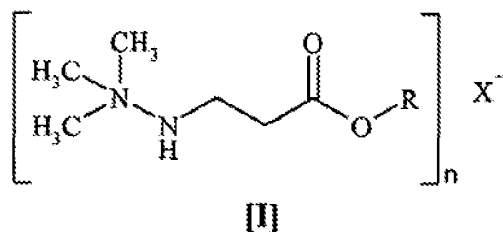
Foi dissolvido sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato (179 g, 0,4 mol) em etanol (200 mL) e a mistura de reacção foi agitada numa atmosfera de gás inerte a 0-20°C, ponto em que foi adicionada solução de hidróxido de potássio (44,8 g, 0,8 mol) em etanol (200 mL) gota a gota e agitada até a formação de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato estar completa (controlado por HPLC).

Os precipitados foram separados por filtração. O filtrado foi aquecido a 40°C e foi adicionada resina de troca iónica acídica activada (Dowex 50WX8, 7,5 g) ao filtrado e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reacção foi filtrada e foi adicionado carvão activado (4 g) e agitado durante 15 minutos. A mistura de reacção foi filtrada, evaporada e seca sob pressão reduzida o rendimento do di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato obtido foi de 134 g (92%).

Lisboa, 25 de Agosto de 2011

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que n representa 1 ou 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> e C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; X representa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> ou SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>;

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenocarbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato mono-hidrato.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é carbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenocarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenocarbonato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é carbonato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenossulfato metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenossulfato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula (I) é sulfato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

13. Utilização de um composto de fórmula (I) para a síntese de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

14. Processo para preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato compreendendo:

a) preparação de um composto de fórmula (I) por reacção de alquil- ou arilalquil-3-(2,2-dimetil-hidrazino)-propionato, ou seu sal carbónico ou de ácido sulfúrico

com dimetilcarbonato na presença de álcool e a uma temperatura no intervalo de 50-120°C;

b) hidrólise do composto de fórmula (I) preparado no passo (a) para produzir di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o álcool no passo (a) é seleccionado a partir do grupo de metanol ou etanol.

16. Processo de acordo com a reivindicação 14 em que o passo de hidrólise (b) prossegue em água ou solvente contendo água.

17. Processo de acordo com a reivindicação 14 em que a hidrólise do passo (b) prossegue num solvente, seleccionado a partir do grupo, compreendendo água, álcoois inferiores, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alquilcetonas e suas misturas.

18. Processo de acordo com a reivindicação 14 em que a hidrólise do passo (b) prossegue em condições básicas com pH>7.

19. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é carbonato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

20. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenocarbonato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

21. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenocarbonato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

22. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é carbonato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

23. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenossulfato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

24. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é sulfato de metil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

25. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é sulfato de etil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

26. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é hidrogenossulfato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

27. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o composto de fórmula (I) é sulfato de benzil-3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.

Lisboa, 25 de Agosto de 2011

## RESUMO

**SAIS CARBÓNICOS E DE ÁCIDO SULFÚRICO DE ÉSTERES DE 3-(2,2,2-  
TRIMETIL-HIDRAZÍNIO)PROPIONATO E SUA UTILIZAÇÃO PARA A  
PREPARAÇÃO DE DI-HIDRATO DE 3-(2,2,2-TRIMETIL-  
HIDRAZÍNIO)PROPIONATO**

A presente invenção refere-se a sais carbónicos e sulfúricos de ésteres de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato e sua utilização para a preparação de di-hidrato de 3-(2,2,2-trimetil-hidrazínio)propionato.