

DESCRIPCIÓN

PROCESO MEJORADO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ANFIFÍLICOS DE IMIDAZOLINIO

Campo de la invención

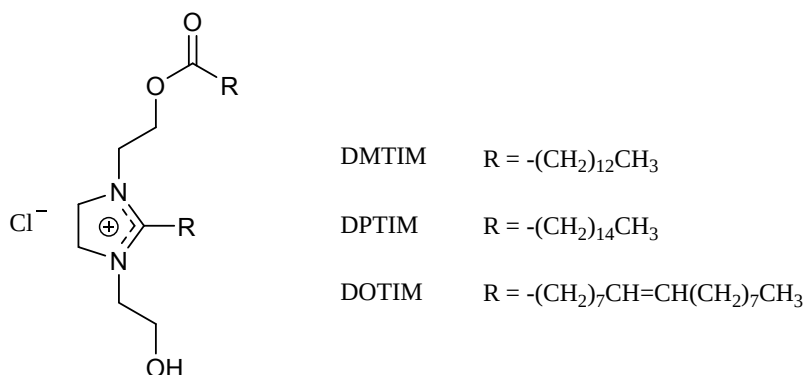
- 5 La presente invención da a conocer en forma general procesos mejorados para la preparación de compuestos anfifílicos de imidazolinio, tales como cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil)-3-(2-hidroxietil)imidazolinio (DOTIM). El DOTIM y los compuestos afines pueden formularse como liposomas catiónicos que son
10 útiles para su utilización como vectores químicos para la administración de ácido nucleico en la terapia génica.

Antecedentes de la invención

- La terapia génica utiliza ácidos nucleicos como tratamiento para deficiencias genéticas y una amplia variedad de enfermedades adquiridas e incluye moléculas grandes de DNA (DNA plasmídico; pDNA) pero también moléculas pequeñas de DNA (oligonucleótidos;
15 ODN) y RNA (ribosomas, SiRNA y mRNA). El éxito de la terapia génica depende en gran medida del desarrollo del vector administrador de genes, que puede ser un vector viral o un vector no viral, tal como un vehículo químico o la administración de DNA desnudo utilizando métodos físicos. Los vectores no virales presentan muchas ventajas respecto de los vectores virales, incluyendo producción simple a gran escala, falta de inmunogenicidad,
20 y baja toxicidad.

- Los lípidos catiónicos capaces de formar liposomas con carga positiva son unos de los vectores no virales utilizados más ampliamente para la administración génica (Zhi et al., Bioconjugate Chemistry, 2013, 24: 478-519). Los lípidos catiónicos son moléculas anfifílicas y en general consisten en un dominio hidrofóbico (por ejemplo, cadenas
25 alifáticas, anillos esteroideos), un cabezal hidrofílico (por ejemplo, aminas, sales de amonio cuaternario, guanidínios, heterociclos), y un grupo conector (por ejemplo, un enlace éter, éster, carbamato o amida) que conecta los dos dominios. El cabezal hidrofílico permite la condensación de los ácidos nucleicos mediante interacciones electrostáticas con los grupos fosfato con carga negativa de los genes, y asimismo rige la eficiencia de
30 transfección. Los lípidos catiónicos se formulan generalmente como liposomas catiónicos con un colípido neutro tal como dioleoil fosfatidil etanolamina (DOPE) o colesterol para mejorar la transfección. Cuando se mezclan con DNA con carga negativa, los liposomas con carga positiva forman de manera espontánea estructuras compactadas unitarias llamadas lipoplexos.

- 35 Solodin y colaboradores informaron el uso de lípidos catiónicos de imidazolinio como vehículos sintéticos para la administración de genes a las células (Solodin et al., Biochemistry, 1995, 34(41): 13537-13544). Estos lípidos incluyen cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil)-3-(2-hidroxietil)imidazolinio (DOTIM), y sus análogos cloruro de 1-[2-(hexadecanoiloxi)etil]-2-pentadecil-3-(2-hidroxietil)imidazolinio (DPTIM) y cloruro de 1-[2-(tetradecanoiloxi)etil]-2-tridecil-3-(2-hidroxietil)-imidazolinio
40 (DMTIM). Se encontró que el DOTIM era el más efectivo entre los tres compuestos tanto para la transfección *in vitro* como para la administración génica *in vivo*. Las estructuras de DMTIM, DPTIM, y DOTIM son las siguientes:



Los métodos para la preparación de compuestos alifáticos de imidazolinio comenzando con el compuesto multifuncional N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina se han descrito en las Patentes Estadounidenses Nos. 5, 705, 655 (Heath), 5, 830, 878 (Gorman), y 8, 044, 215 (Yu). Sin embargo, estos procesos anteriores presentan varias desventajas. por ejemplo, a fin de acilar los grupos hidroxilo primarios sin acilación concomitante de las aminas secundarias más nucleofílicas, éstas últimas se protegen con grupos ter-butiloxycarbonilo. En el presente y habitualmente se hace referencia a estos grupos protectores como grupos "BOC". Este paso requiere del reactivo dicarbonato de di-ter-butilo, el cual es un compuesto costoso y tóxico. Asimismo, deben removerse los grupos protectores BOC mediante hidrólisis ácida en un paso posterior, lo cual da como resultado una cantidad adicional de desecho orgánico y acuoso.

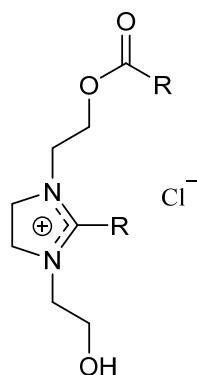
Asimismo, los procedimientos de acilación de este intermedio protegido con BOC requieren la utilización de haluros ácidos en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), o reacción con un ácido carboxílico en presencia de N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). La necesidad de trietilamina o DMAP en las reacciones de acilación deriva en costos y residuos adicionales. Asimismo, el procedimiento de DCC/DMAP deriva en la formación de diciclohexilurea (DCU) como producto secundario, y generalmente requiere purificación del éster formado lo que puede resultar muy trabajoso.

Por lo tanto, existe la necesidad de obtener métodos mejorados para la preparación y purificación de DOTIM y de otros compuestos anfífilos de imidazolinio. En particular, existe la necesidad de obtener procesos fácilmente escalables, rentables, que no afecten al medio ambiente y capaces de proporcionar compuestos de gran pureza, en forma consistente.

Resumen de la invención

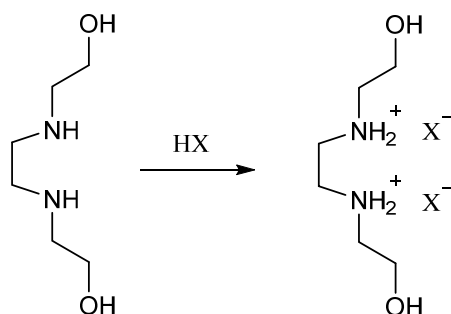
Por lo tanto, la presente invención da a conocer procesos mejorados para la preparación de compuestos anfífilos de imidazolinio, incluyendo cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil)-3-(2-hidroxietil)imidazolinio (DOTIM).

En varias formas de realización, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto anfílico de imidazolinio de Fórmula (I)



(I)

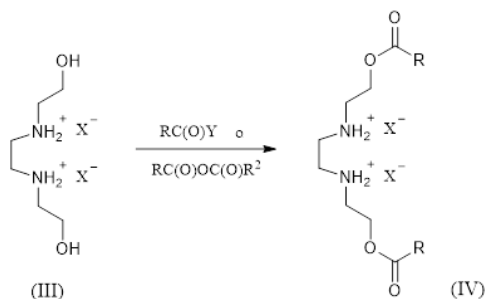
5 en donde R es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado de 11 a 29 átomos de carbono. El proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un haluro de hidrógeno (HX) para dar lugar a un compuesto de Fórmula (III), en donde X es Cl, Br, o I.



(II)

(III)

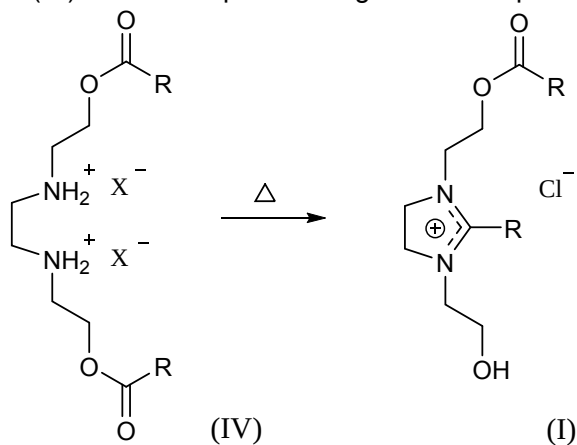
10 El compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico [RC(O)Y], en donde Y se selecciona a partir del grupo que consiste en Cl, Br, F, y I, o un anhídrido de ácido carboxílico [RC(O)OC(O)R²], en donde R es tal como se define más arriba para la Fórmula (I) y R² es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta o ramificada saturado o no saturado de 1 a 29 átomos de carbono, para dar lugar a un compuesto de Fórmula (IV).



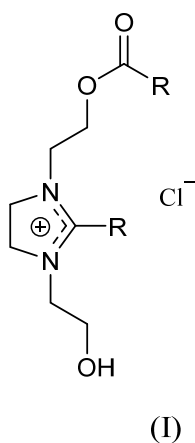
(III)

(IV)

El compuesto de Fórmula (IV) se calienta para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I).



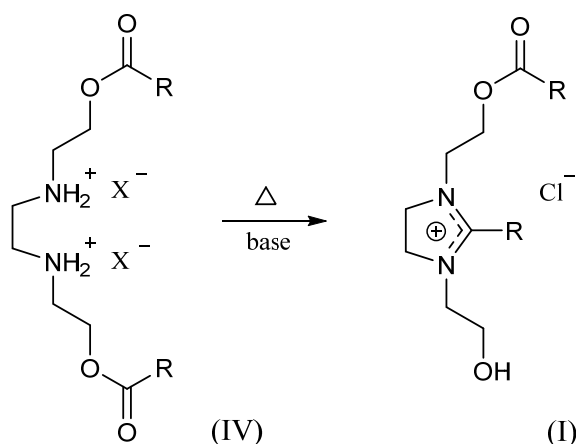
En varias otras formas de realización, la presente invención se dirige a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)



5

en donde R es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado de 11 a 29 átomos de carbono. El proceso comprende calentar un compuesto de Fórmula (IV) en una mezcla de reacción que comprende un solvente orgánico y una base para dar lugar al compuesto de Fórmula (I), en donde R es tal como se define más arriba y X es Cl, Br, o I.

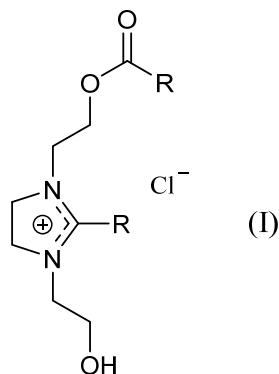
10



Otros objetos y características serán parcialmente aparentes y se indicarán parcialmente más adelante en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

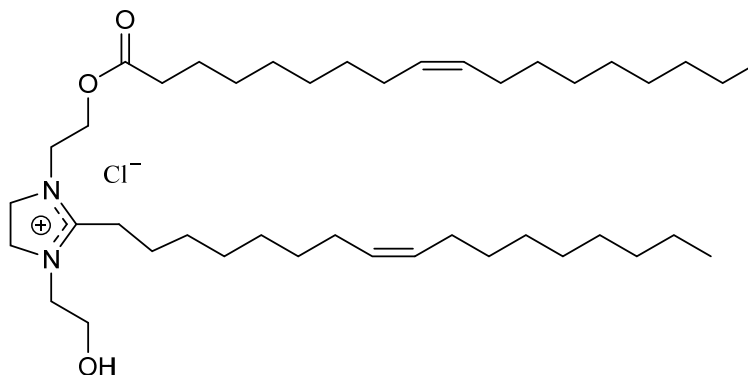
- 5 La presente invención se refiere en forma general a procesos para preparar compuestos anfifílicos de imidazolinio que ofrecen ventajas respecto al estado anterior de la técnica. por ejemplo, el proceso evita el uso de grupos protectores BOC y la necesidad de una base durante el procedimiento de acilación, disminuyendo de esa forma el costo del proceso, los efectos relacionados con la toxicidad y la cantidad de desechos generados.
- 10 En forma particular, la presente invención da a conocer procesos para preparar compuestos anfifílicos de imidazolinio de la Fórmula general (I):



- 15 donde R es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta, saturado o no saturado, de 11 a 29 átomos de carbono, o de 12 a 25 átomos de carbono. Cuando es insaturado, el grupo R puede poseer uno o más puntos de insaturación etilénica.

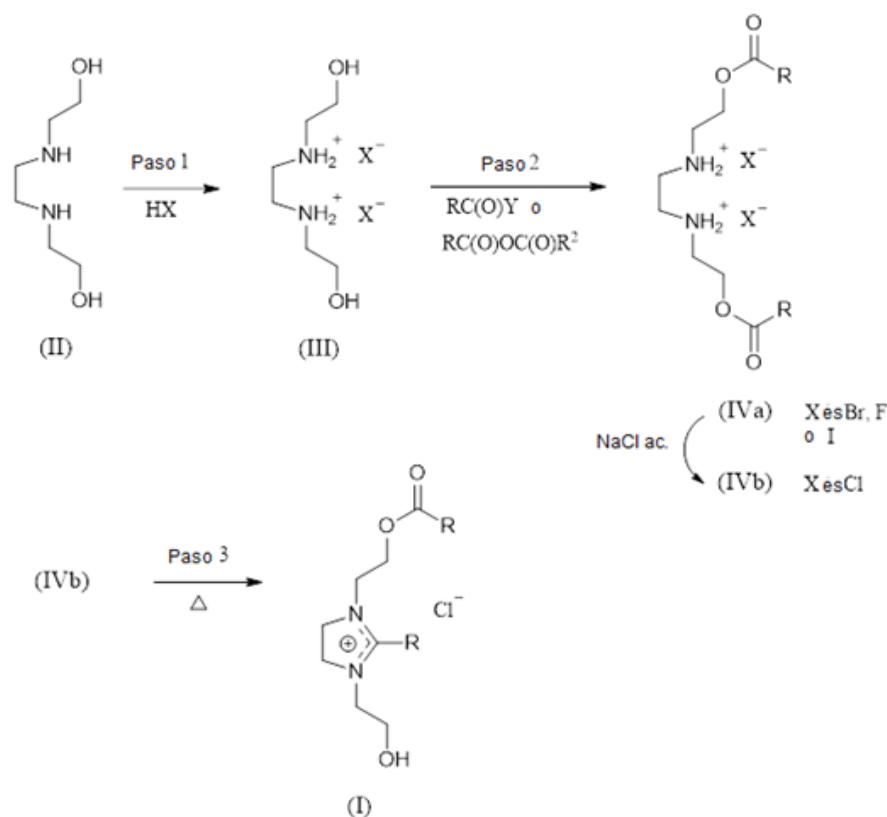
- 20 Algunos ejemplos ilustrativos de grupos R junto con el grupo carbonilo al que están unidos (es decir, RC(O)-) incluyen oleoilo, lauroilo, myristoilo, palmitoilo, estearoilo, linoleoilo, eicosanoilo, tricosanoilo y nonacosanoilo (derivados de los ácidos grasos del nombre correspondiente: oleico, láurico, mirístico, etc.). Cuando se dan los nombres para los grupos R en forma aislada, el nombre correspondiente para el grupo hidrocarbilo derivado del ácido oleico es cis-8-heptadecenilo; del ácido láurico es undecilo; del ácido mirístico es tridecilo; del ácido palmítico es pentadecilo; del ácido esteárico es heptadecilo; del ácido linoleico es cis, cis-8, 11-heptadecidienilo; del ácido eicosanoico es nonadecilo; del ácido

tricosanoico es dicosanilo; y del ácido triacontanoico es nonacosanilo. Un compuesto particularmente preferido de la Fórmula (I) es el cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxietil)-2-[8(Z)-heptadecenil]-3-hidroxietilimidazolinio (DOTIM):



- 5 Los compuestos de imidazolinio de la presente invención son sales que poseen un anión apto para usos farmacéuticos. Típicamente, la sal de imidazolinio que se forma mediante los presentes procesos es una sal de cloruro. Sin embargo, el anión puede intercambiarse para dar una sal con un anión diferente. Por ejemplo, la sal de cloruro de imidazolinio puede disolverse en un solvente adecuado y lavarse con una solución que contiene el anión deseado. Aunque el cloruro es el anión preferido, también el bromuro y otros aniones aptos para uso fisiológico son aceptables, incluyendo acetato, succinato y citrato.
- 10

Conforme a la presente invención, el proceso general para preparar un compuesto anfifílico de imidazolinio de Fórmula (I) es el siguiente:



A las Fórmulas (IVa) y (IVb), descritas más arriba como el producto del Paso 2, se les refiere en la presente memoria (incluyendo las reivindicaciones adjuntas) como Fórmula (IV).

5 Paso 1: Protección de los grupos amino secundarios

El primer paso en el proceso es la preparación de una sal de un halogenuro de hidrógeno de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (Fórmula (III)). Esto se logra tras hacer reaccionar N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (Fórmula (II)) con un halogenuro de hidrógeno (HX) en una mezcla de reacción, típicamente incluyendo un solvente adecuado, en donde X es Cl, Br, o I. En varias formas de realización preferidas el halogenuro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno (donde X es Cl) o bromuro de hidrógeno (donde X es Br). En varias formas de realización particularmente preferidas, el halogenuro de hidrógeno es bromuro de hidrógeno. Generalmente, el halogenuro de hidrógeno se introduce en una mezcla de reacción que comprende N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina. Esto puede lograrse, por ejemplo, introduciendo un halogenuro de hidrógeno en la forma de gas en la mezcla de reacción, la cual típicamente se encuentra en la forma de una solución de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina disuelta en un solvente orgánico. En forma alternativa, puede agregarse a la mezcla de reacción una solución del halogenuro de hidrógeno en un solvente orgánico (por ejemplo HBr no acuoso en ácido acético, o solución de HCl en metanol, etanol, dioxano, o dietiléter). En general se prefiere introducir el halogenuro de hidrógeno en la mezcla de reacción en la fase líquida.

Los solventes orgánicos adecuados para la preparación de la sal de halogenuro de hidrógeno de Fórmula (III) incluye, a modo ilustrativo y no restrictivo, C₂-C₆ ácidos carboxílicos; C₂-C₆ nitrilos; C₁-C₆ alcoholes; C₂-C₁₀ éteres; C₃-C₆ acetatos de alquilo; C₃-

C₁₀ cetonas; C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos; C₁-C₆ hidrocarburos clorados; C₃-C₈ carbonatos de alquilo; sulfolano; dimetil sulfóxido; tolueno; clorobenceno; así como mezclas mono o polifásicas de los mismos.

5 Entre los ejemplos específicos de dichos solventes se encuentran, a modo ilustrativo y no restrictivo, ácido acético, ácido propiónico, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil ter-butiléter, 1, 2-dimetoxietano, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, carbonato de propileno, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno, y
10 combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el solvente se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, y combinaciones de los mismos.

La reacción para formar la sal de halogenuro de hidrógeno de Fórmula (III) típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre alrededor de 0°C y alrededor de 60°C, y más
15 típicamente a una temperatura de entre alrededor de 10°C y alrededor de 30°C, por ejemplo, mediante el agregado controlado del halogenuro de hidrógeno a la mezcla de reacción.

Típicamente, el material de partida se convierte en una sal de halogenuro de hidrógeno de Fórmula (III) durante un tiempo de reacción de entre alrededor de 10 y alrededor de 120
20 minutos, y más típicamente entre alrededor de 30 y alrededor de 60 minutos después del agregado del reactivo.

El compuesto de Fórmula (III), en la forma de una sal de halogenuro de hidrógeno, fácilmente forma un precipitado en la mezcla de reacción y puede aislarse mediante filtración. El producto recuperado típicamente puede luego lavarse y secarse bajo vacío.

25 Paso 2: Acilación de los grupos hidroxilo primarios

Con los grupos amino secundarios de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina protegida como sal de halogenuro, los grupos hidroxilo primarios del compuesto de Fórmula (III) se acilan para producir el diéster.

El agente acilante puede ser un derivado de ácido carboxílico activado tal como un haluro de ácido carboxílico (RC(O)Y) o anhídrido de ácido carboxílico (RC(O)OC(O)R²), donde R
30 es tal como se define más arriba para la Fórmula (I) y R² es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta o ramificada saturado o no saturado de 1 a 29 átomos de carbono, o 12 a 25 átomos de carbono. En el anhídrido de ácido carboxílico, R y R² pueden ser el mismo (es decir, un anhídrido de ácido carboxílicos simétrico). Sin embargo, R y R² típicamente
35 no son el mismo. típicamente, R² es un C₁-C₁₀ hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, y más típicamente R² es un C₃-C₁₀ hidrocarburo alifático de cadena ramificada. Actualmente se cree que los grupos R² con impedimento estérico o ramificados (por ejemplo, ter-butilo o isopropilo) dan lugar al producto deseado a la vez que minimizan la
40 formación de ésteres mixtos del producto no deseados. En el haluro de ácido carboxílico, Y típicamente se selecciona a partir del grupo que consiste en Cl, Br, F, y I. Más típicamente, Y es Cl o Br. Y puede ser idéntico al contraión, X, del compuesto de Fórmula (III), pero no es un requisito. En general se prefieren como agentes acilantes los cloruros de ácidos carboxílicos a los bromuros, fluoruros y yoduros, así como los anhídridos de ácido carboxílico dado su menor costo y fácil disponibilidad. Para la preparación de DOTIM,
45 el haluro de ácido carboxílico es preferiblemente cloruro de ácido oleico.

Los agentes acilantes de haluros de ácido carboxílico están disponibles en el mercado. Sin embargo, se ha descubierto que pueden obtenerse mayores rendimientos del compuesto de Fórmula (IV) cuando el haluro de ácido carboxílico se prepara en forma concomitante o inmediatamente antes de su utilización en el proceso de la presente invención. Un proceso adecuado para preparar un agente acilante de haluros de ácido carboxílico (cloruro de ácido oleico) se da a conocer en el Ejemplo 2.

Para las sales de bromuro de hidrógeno de Fórmula (III), la reacción con un bromuro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico da lugar al compuesto de Fórmula (IVa) que se muestra más arriba. En forma similar, para las sales de cloruro de hidrógeno de Fórmula (III), la reacción con un cloruro de ácido o anhídrido de ácido carboxílico da lugar a un compuesto de Fórmula (IVb).

Para el paso de acilación, la sal de halogenuro de hidrógeno de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (Fórmula (III)) se diluye en un solvente orgánico seguido del agregado de un agente acilante de ácidos carboxílicos activado. Los solventes orgánicos adecuados para el paso de acilación incluyen, a modo ilustrativo y no restrictivo, C₂-C₆ nitrilos; C₂-C₁₀ éteres; C₃-C₆ acetatos de alquilo; C₃-C₁₀ cetonas; C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos; C₁-C₆ hidrocarburos clorados; C₃-C₈ carbonatos de alquilo; sulfolano; dimetil sulfóxido; tolueno; clorobenceno; así como mezclas mono o polifásicas de los mismos.

Entre los ejemplos específicos de dichos solventes se encuentran, a modo ilustrativo y no restrictivo, acetonitrilo, propionitrilo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil ter-butiléter, 1, 2-dimetoxietano, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, carbonato de propileno, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, y clorobenceno. Preferiblemente, el solvente se selecciona a partir de acetonitrilo, propionitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, y combinaciones de los mismos.

La acilación típicamente se lleva a cabo a una temperatura entre alrededor de 0°C y alrededor de 120°C, más típicamente entre alrededor de 20°C y alrededor de 100°C e, incluso más típicamente, entre alrededor de 40°C y alrededor de 80°C.

La reacción de acilación típicamente se lleva a cabo en el lapso de entre alrededor de 1 y alrededor de 12 horas, más típicamente entre alrededor de 2 y alrededor de 6 horas.

Cuando el agente acilante es un haluro de ácido carboxílico, se desprende gas de halogenuro de hidrógeno durante el curso de la reacción y puede absorberse en un depurador de gases. Cuando el agente acilante es un anhídrido de ácido carboxílico, el ácido carboxílico que se produce como producto secundario se retiene en el solvente orgánico.

La acilación de la sal de halogenuro de hidrógeno de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (Fórmula (III)) se lleva a cabo con facilidad y da lugar al diéster deseado de Fórmula (IV) con alto rendimiento. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción típicamente se enfría hasta una temperatura entre alrededor de 20°C y alrededor de 40°C y puede diluirse con acetona para mejorar la filtración del precipitado formado. El producto precipitado de Fórmula (IV) luego se recupera, se lava el filtrado [sic] y se recupera el sólido secado bajo vacío.

En contraste con los procesos de acilación que se describen en el estado anterior de la técnica, no se requiere el agregado de una base para esta transformación. Por otra parte, el paso de acilación del presente proceso típicamente se lleva a cabo en la ausencia de un catalizador ácido. En particular, este paso no utiliza catalizadores ácidos tales como ácido

p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido sulfoacético, un ácido de fósforo, y tricloruro de fósforo.

5 En varias formas de realización preferidas, X en la Fórmula III es Br y la sal de bromuro de hidrógeno de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (Fórmula (III)) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de ácido oleico). Se ha observado que esta reacción rápidamente da lugar a un compuesto de Fórmula (IVb). Cuando X en la Fórmula III es Cl, la sal de cloruro de hidrógeno de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (Fórmula (III)) también puede hacerse reaccionar con un haluro de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de ácido oleico). Basándose en su solubilidad, sin embargo, puede ser necesario disolver la sal de cloruro de N, N'-bis(2-hidroxietil)etilendiamina en un solvente altamente polar, tal como, por ejemplo, sulfolano, dimetilformamida (DMF), y dimetilacetamida (DMAC). En general este procedimiento es menos preferido debido al trabajo adicional de resuspensión y los costos adicionales.

15 Conversión de sal de halogenuro de hidrógeno de IVa para dar sal de cloruro de hidrógeno IVb

20 Dado que el cloruro es el contraión en el producto final de Fórmula (I), es necesario un paso adicional de lavado cuando el compuesto de Fórmula (IV) es una sal de halogenuro de hidrógeno distinta de la sal de cloruro de hidrógeno (por ejemplo, cuando el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico $RC(O)Y$, cuando Y no es Cl). Sin embargo, cuando la sal de cloruro de hidrógeno (IVb) se prepara a partir de un compuesto de Fórmula (III), el lavado es innecesario.

25 Para cualquier paso de lavado que se requiera, el compuesto de Fórmula (IVa) se disuelve en un solvente adecuado y se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio concentrada. A menudo se utilizan múltiples lavados, por ejemplo, pueden utilizarse 2 o más lavados. Este lavado para realizar el intercambio de aniones se lleva a cabo a una temperatura entre alrededor de 0°C y alrededor de 60°C, más típicamente entre alrededor de 10°C y alrededor de 30°C e, incluso más típicamente, entre alrededor de 15°C y alrededor de 25°C. Después de separar la capa final de cloruro de sodio acuoso (salmuera), la fase orgánica se concentra para dar lugar a la sal de cloruro de hidrógeno deseada de Fórmula (IVb).

30 Los solventes adecuados para el paso de intercambio de aniones incluyen, a modo ilustrativo y no restrictivo, C_2 - C_6 nitrilos; C_2 - C_{10} éteres; C_3 - C_6 acetatos de alquilo; C_3 - C_{10} cetonas; C_5 - C_8 hidrocarburos alifáticos; C_1 - C_6 hidrocarburos clorados; tolueno; clorobenceno; así como mezclas mono o polifásicas de los mismos.

35 Entre los ejemplos específicos de dichos solventes se encuentran, a modo ilustrativo y no restrictivo, acetonitrilo, propionitrilo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil ter-butiléter, 1, 2-dimetoxi etano, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, tolueno, clorobenceno, y mezclas de ellos. Preferiblemente, el solvente se selecciona a partir de diclorometano, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, macetato de etilo, acetato de etilo, tolueno, y combinaciones de los mismos.

Paso 3: Reacción de rearreglo

45 Para llevar a cabo la reacción de rearreglo, el compuesto de Fórmula (IVb) se disuelve en una mezcla de reacción que comprende un solvente adecuado y esta mezcla de reacción se calienta y se agita para que tenga lugar la migración del grupo acilo seguido por la

condensación, lo cual da lugar a la formación del compuesto de imidazolinio de Fórmula (I).

5 Los solventes adecuados para la reacción de rearreglo incluyen, a modo ilustrativo y no restrictivo, C₂-C₆ nitrilos; C₁-C₆ alcoholes; C₂-C₁₀ éteres; C₃-C₆ acetatos de alquilo; C₃-C₁₀ cetonas; C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos; C₁-C₆ hidrocarburos clorados; C₃-C₈ carbonatos de alquilo; sulfolano; dimetil sulfóxido; tolueno; clorobenceno; así como mezclas mono o polifásicas de los mismos.

10 Entre los ejemplos específicos de dichos solventes se encuentran, a modo ilustrativo y no restrictivo, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil ter-butiléter, 1, 2-dimetoxietano, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, carbonato de propileno, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno, y mezclas de ellos.

15 En determinadas formas de realización, el solvente es una mezcla de un hidrocarburo clorado y un alcohol, tal como, por ejemplo, una mezcla de cloroformo y metanol. En algunos casos la relación de pesos de cloroformo a metanol típicamente se encuentra alrededor de 4:1 y alrededor de 10:1, o entre alrededor de 6:1 y alrededor de 8:1. En forma adicional o alternativa, la relación volumétrica de cloroformo a metanol típicamente se encuentra alrededor de 2:1 y alrededor de 6:1, o entre alrededor de 3:1 y alrededor de 5:1.

20 En determinadas formas de realización, junto con el solvente o mezcla de solventes, la mezcla de reacción también incluye una base. En algunas formas de realización se incluye una base débil. Las bases débiles adecuadas incluyen, a modo ilustrativo y no restrictivo, bicarbonato de sodio (hidrógeno carbonato de sodio), bicarbonato de potasio (hidrógeno carbonato de potasio), dihidrógeno fosfato de potasio (fosfato de monopotásico), hidrógeno fosfato de dipotasio (fosfato dipotásico), aminas terciarias, y mezclas de ellos.

30 En general, la base se incorpora a una relación molar respecto al compuesto de Fórmula (IVb) de entre alrededor de 0.25:1 y alrededor de 1.75:1 o entre alrededor de 0.8:1 y alrededor de 1.5:1. En determinadas formas de realización la base se incorpora a una relación molar respecto al compuesto de Fórmula (IVb) de entre alrededor de 1:1 y alrededor de 1.5:1, o entre alrededor de 1:1 y alrededor de 1.2:1 (por ejemplo, alrededor de 1.1:1).

35 Además del solvente o mezcla de solventes orgánicos, y la base opcional, puede agregarse un agente desecante a la mezcla de reacción antes del calentamiento. Los agentes desecantes adecuados incluyen, por ejemplo, tamices moleculares (por ejemplo, aquellos que poseen un tamaño de poro de 2Å a 5Å), cloruro de calcio, sulfato de magnesio, y sulfato de sodio. Los agentes desecantes particularmente adecuados incluyen los tamices moleculares (por ejemplo, aquellos que poseen un tamaño de poro de 2Å a 5Å o alrededor de 3Å) y sulfato de magnesio. Carbono activado también es un agente desecante adecuado. La cantidad de agente desecante no es demasiado crítica, pero debe ser suficiente para absorber toda el agua que se forma durante la reacción de rearreglo/condensación.

La mezcla de reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura entre alrededor de 20°C y alrededor de 100°C, más típicamente entre alrededor de 40°C y alrededor de 80°C e, incluso más típicamente, entre alrededor de 50°C y alrededor de 70°C.

45 El paso de rearreglo típicamente se lleva a cabo en un período de tiempo de entre alrededor de 2 y alrededor de 48 horas, más típicamente entre alrededor de 12 y alrededor de 36

horas. A pesar de que dichos períodos de tiempo son aceptables, en determinadas formas de realización donde se incorpora una base en la mezcla de reacción, la reacción de rearreglo tiene lugar a una velocidad mayor. En dichas formas de realización, el paso de rearreglo se lleva a cabo en un lapso de tiempo de entre alrededor de 2 y alrededor de 12 horas, o entre alrededor de 4 y alrededor de 10 horas, o incluso alrededor de 5 horas o alrededor de 6 horas.

Una vez que la mezcla de reacción se enfría o se le permite enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra para retirar una fracción sólida y obtener un filtrado que contiene el compuesto de imidazolinio de Fórmula (I). El filtrado se concentra para dar lugar al producto crudo típicamente en la forma de un sólido ceroso. El producto crudo puede purificarse mediante los métodos adecuados conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, el lavado con solvente, recristalización, o incluso un método cromatográfico adecuado.

Los protocolos de purificación y recuperación del producto preferidos incluyen tatar el producto filtrado crudo con acetona, seguido de filtración y concentración para recuperar el producto sólido deseado. Otro protocolo de purificación y recuperación del producto preferido involucra la filtración utilizando una columna de sílice y diclorometano o cloroformo. En forma notable, estos protocolos de purificación y recuperación del producto preferidos no son métodos cromatográficos y por lo tanto son mucho más simples y más adecuados para el uso a escala comercial que los métodos de recuperación basados en la cromatografía convencionales que se utilizan en la técnica. En forma ventajosa, los protocolos de purificación y recuperación del producto que se utilizan en los presentes métodos que no son cromatográficos permiten obtener purezas de producto superiores a 95% o incluso (por ejemplo, superiores a 97%).

En general, el paso de rearreglo da lugar al compuesto de Fórmula (I) a un rendimiento (basándose en el compuesto de Fórmula (IVb)) de al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, al menos alrededor de 80%, al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90%, o al menos alrededor de 95% (por ejemplo, alrededor de 97% o más).

Después de haber descrito la presente invención al detalle, resulta obvio que son posibles varias modificaciones y variaciones de la misma que no se apartan del alcance de la invención que se indica en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no taxativos se proporcionan para una mejor ilustración de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de dibromuro de N,N'-bis(2-hidroxietil)etan-1,2-diaminio

Se disolvió N,N'-Bis(2-hidroxietil)etilendiamina (20 g, 0.135 mol) en 100 ml ácido acético (exotérmico). Luego de enfriar esta solución hasta aproximadamente 20°C, se agregó lentamente ácido bromhídrico (0.283 mol; 50.3 mL, 33% de solución en ácido acético) a la mezcla de reacción durante el transcurso de 45 minutos, de modo que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera 30°C. Se formó un precipitado blanco durante la adición de ácido bromhídrico a la mezcla de reacción. Luego de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, seguido de filtración del precipitado. Luego el precipitado se lavó con acetonitrilo (2x 25 mL) y se secó a 30°C bajo vacío (5 mbar) para dar 40.58 g (0.131 mol, 97% rendimiento) dibromuro de N,N'-bis(2-hidroxietil)etan-1,2-diaminio como un sólido blanco. La estructura del producto se confirmó por espectroscopía NMR: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 8.62 (4H, bs), 5.34 (2H, bs), 3.67 (4H, bs), 3.29 (4H, bs), y 3.07 (4H, bs) ppm.

Ejemplo 2: Síntesis de dibromuro de N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio

Se preparó dibromuro de N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio mediante la acilación de dibromuro de N,N'-Bis(2-hidroxietil)etano-1,2-diaminio con cloruro de ácido oleico recién preparado.

Se preparó cloruro de ácido oleico disolviendo ácido oleico (9.0 g, 0.0319 mol, 99% de pureza) en 20 mL de diclorometano, seguido de adición de cloruro de oxalilo (8.08 g, 0.064 mol) a 20°C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. Se evaporó diclorometano y el exceso de cloruro de oxalilo a 30°C bajo vacío (750 mbar, gradualmente hasta 50 mbar) para dar 9.5 g (0.0315 mol, 99% rendimiento) de cloruro de ácido oleico como un aceite incoloro. La estructura del producto se confirmó por espectroscopía NMR: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 5.34 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.01 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.31 (20H, m), y 0.88 (3H, t) ppm.

Dibromuro de N,N'-Bis(2-hidroxietil)etano-1,2-diaminio (25 g, 0.0806 mol) preparado como se describe en el Ejemplo 1 se agregó a 20°C en 200 mL de acetonitrilo para proporcionar un barro blanco. Luego de calentar hasta aproximadamente 82°C, se agregó cloruro de ácido oleico (72.8 g, 0.242 mol) recién preparado a la mezcla de reacción durante 1 hora, seguido de más agitación a aproximadamente 82°C durante 3 horas. Durante ese período, evolucionó cloruro de hidrógeno gaseoso a partir de la mezcla de reacción, que se absorbió en un depurador de gases. Luego de enfriar a 40°C, la mezcla de reacción se diluyó con 150 mL acetona para mejorar el comportamiento de filtración del precipitado que se formó. A 20°C, el barro se filtró y seguidamente se lavó con acetona (1 x 20 mL), agua (1x 40 mL) y acetona (2x 25 mL). El sólido remanente se secó a 40°C bajo vacío (5 mbar) para dar 54.1 g (0.0645 mol, 80% rendimiento) de dibromuro de N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio como un sólido blanquecino. La relación bromuro/cloruro en el producto fue de 18:1, determinado por cromatografía de iones. La estructura del producto se confirmó por espectroscopía NMR: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 9.50 (4H, bs), 5.34 (4H, m), 4.52 (4H, m), 3.81 (4H, bs), 3.45 (4H, bs), 2.47 (4H, m), 2.00 (8H, m), 1.62 (4H, m), 1.29 (40H, m), y 0.88 (6H, m) ppm.

Ejemplo 3: Síntesis de N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio dicloruro

Se disolvió dibromuro de N,N'-Bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio (42 g, 0.050 mol) en cloroformo (500 mL). A esta solución a 20°C se agregaron 250 mL de agua y 500 mL de solución acuosa concentrada de cloruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, y luego la fase orgánica se separó de la capa acuosa. Previo a la centrifugación (a 3000 hasta 5000 RPM) de la mezcla de reacción típicamente proporcionó una mejor separación de fases. La capa orgánica se trató nuevamente (2x) con solución acuosa de cloruro de sodio de la misma manera. Finalmente, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre 2 g de cloruro de calcio, y se concentró a 40°C bajo vacío (500 mbar, gradualmente hasta 20 mbar) para proporcionar 31.9 g (0.0425 mol, 85%) de dicloruro de N,N'-bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio como un sólido blanquecino. La estructura del producto se confirmó por espectroscopía NMR: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 10.10 (4H, bs), 5.35 (4H, m), 4.49 (4H, m), 3.69 (4H, bs), 3.38 (4H, m), 2.45 (4H, m), 1.99 (8H, m), 1.61 (4H, m), 1.29 (40H, m), y 0.88 (6H, m) ppm.

La relación de bromuro/ cloruro del producto obtenido luego del 3er lavado con solución acuosa concentrada de cloruro sodio fue de 1:180.

Ejemplo 4: Síntesis de cloruro de 1-[2-(9Z)-octadecenoiloxi]etil]-2-(8Z)-heptadecenil]-3-(2-hidroxietil)imidazolinio

Se disolvió dicloruro de N,N'-Bis{2-[(9Z)-octadec-9-enoiloxi]etil}etano-1,2-diaminio (20 g, 0.0266 mol) en una mezcla de cloroforma (160 mL) y metanol (40 mL), luego se agregó a esta mezcla 3Å de tamices moleculares (5 g). La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 54°C y se agitó durante 24 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para remover los sólidos. El filtrado se concentró al vacío (500 mbar, gradualmente hasta 5 mbar) a 40°C para dar un sólido ceroso amarillento. El producto crudo se trató con 30 mL de acetona y se agitó durante 30 minutos a 40°C. El barro resultante se filtró, y el filtrado se concentró nuevamente bajo vacío para dar 14.4 g (0.0207 mol, 78% rendimiento) de cloruro de 1-[2-(9Z)-octadecenoiloxi]etil-1'-2-(8Z)-heptadecenil-3-(2-hidroxietil)imidazolinio como un sólido ceroso incoloro. La estructura del producto se confirmó por espectroscopía NMR: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 6.12 (1H, bs), 5.34 (4H, m), 4.34 (2H, m), 4.09 (4H, s), 3.87 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.52 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.00 (8H, m), 1.59 (4H, m), 1.30 (40H, m), y 0.88 (6H, m) ppm.

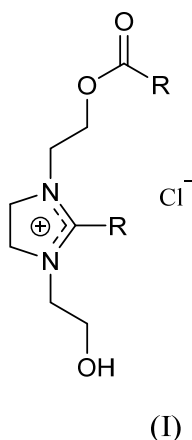
Ejemplo 5: Síntesis de cloruro de (1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil)-3-(2-hidroxietil)imidazolinio) con adición de base

Se suspendieron dicloruro de N,N'-bis[2-[(9Z)-octadec-5-enoiloxi]etil]etano-1,2-diaminio (140 g, 0.186 mol) y bicarbonato de sodio (hidrógeno carbonato de sodio) (15.68g, 0.205 mol) en una mezcla de cloroformo (1120 ml) y metanol (280 ml) a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 50-52°C y se agitó durante 5 horas. Luego la mezcla se concentró al vacío (40°C; 150 mbar) para remover los solventes y proporcionar un residuo (196 g). El residuo del producto crudo se disolvió en acetona (1120 ml) luego se agregó carbón activado (28g, habiéndose secado a 120°C) y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El barro resultante se filtró, y la torta de filtrado se lavó con acetona (150 ml). El filtrado amarillo claro combinado se concentró bajo vacío (40°C; 4 mbar) para proporcionar 120.3 g (0.173 mol, 92.7% rendimiento) de cloruro de (1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil)-3-(2-hidroxi)etil)imidazolinio).

Formas de realización

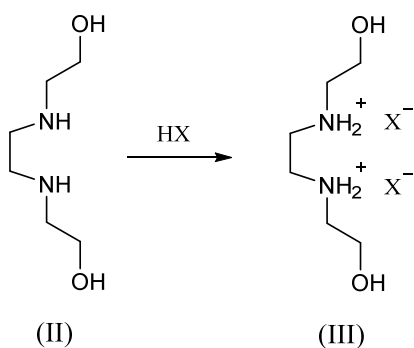
Para mayor ilustración, a continuación se proporcionan formas no taxativas adicionales de la presente divulgación.

La forma de realización A1 es un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)

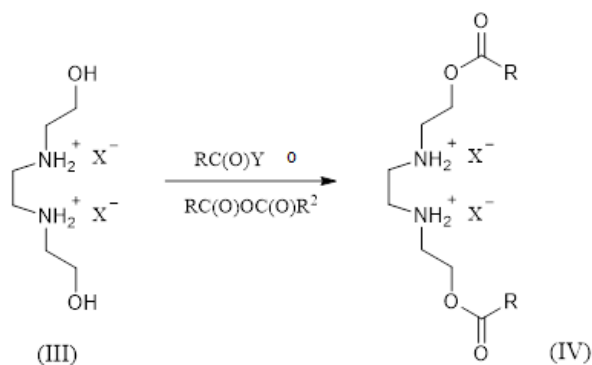


en donde R es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado de 11 a 29 átomos de carbono, siendo que el proceso comprende: hacer reaccionar un

compuesto de Fórmula (II) con un haluro de hidrógeno (HX) para dar lugar a un compuesto de Fórmula (III), en donde X es Cl, Br, o I;

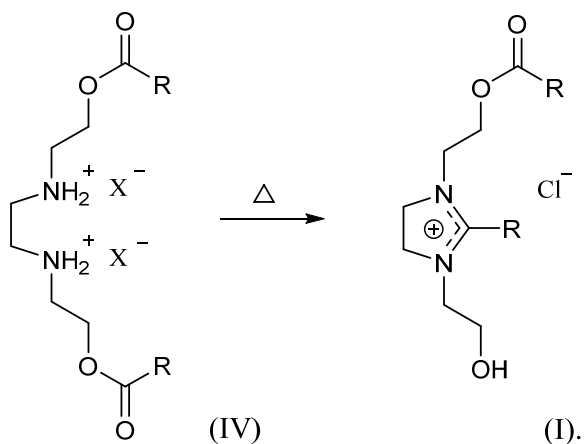


- 5 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III) con un haluro de ácido carboxílico [RC(O)Y], en donde Y se selecciona a partir del grupo que consiste en Cl, Br, F, y I, o un anhídrido de ácido carboxílico [RC(O)OC(O)R²], en donde R es tal como se define más arriba para la Fórmula (I) y R² es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta o ramificada saturado o no saturado de 1 a 29 átomos de carbono, para dar lugar a un compuesto de Fórmula (IV); y

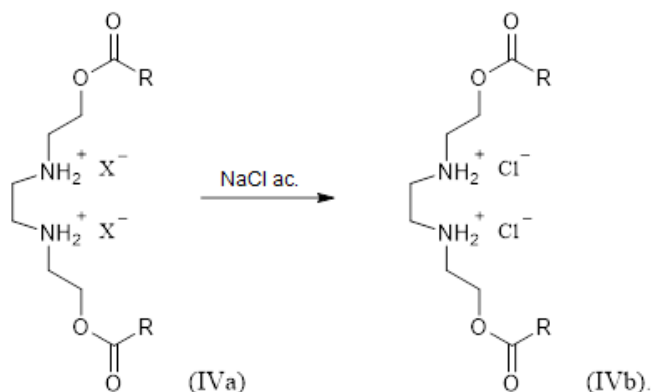


10

calentar el compuesto de Fórmula (IV) para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I)



- La forma de realización A2 es el proceso de la forma de realización A1, en el cual, cuando el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico [RC(O)Y], y X no es Cl dando lugar a un compuesto de Fórmula (IVa), el proceso asimismo comprende lavar el compuesto de Fórmula (IVa) con una solución acuosa de cloruro de sodio para dar lugar a un compuesto de Fórmula (IVb)



- La forma de realización A3 es el proceso de la forma de realización A1, en el cual, cuando el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico [RC(O)OC(O)R²], o un haluro de ácido carboxílico [RC(O)Y] y X = Cl para dar un compuesto de Fórmula (IVb).

- La forma de realización A4 es el proceso de la forma de realización A2 o A3, en donde el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico en la ausencia de un catalizador ácido.

- La forma de realización A5 es el proceso de la forma de realización A2 o A3, en donde el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico en la ausencia de un catalizador ácido a seleccionar a partir del grupo que consiste en ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido sulfoacético, un ácido de fósforo, y tricloruro de fósforo.

- La forma de realización A6 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A5, en donde el compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar con el haluro de hidrógeno (HX) en una mezcla de reacción que asimismo comprende un solvente orgánico.

- La forma de realización A7 es el proceso de la forma de realización A6, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir de C₂-C₆ ácidos carboxílicos, C₂-C₆ nitrilos, C₁-C₆ alcoholes, C₂-C₁₀ éteres, C₃-C₆ acetatos de alquilo, C₃-C₁₀ cetonas, C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos, C₁-C₆ hidrocarburos clorados, C₃-C₈ carbonatos de alquilo, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.

- La forma de realización A8 es el proceso de la forma de realización A7, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil-ter-butiléter, dimetoxietano, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano,

diclorometano, cloroformo, dicloroetano, carbonato de propileno, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.

5 La forma de realización A9 es el proceso de la forma de realización A8, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, y combinaciones de los mismos.

La forma de realización A10 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A9, en donde el compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar con un haluro de hidrógeno a una temperatura entre alrededor de 0°C y alrededor de 60° C.

10 La forma de realización A11 es el proceso de la forma de realización A10, en donde la temperatura se encuentra entre alrededor de 10°C y alrededor de 30°C.

La forma de realización A12 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A11, en donde R² es un C₁-C₁₀ hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada.

La forma de realización A13 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A11, en donde R² es un C₃-C₁₀ hidrocarburo alifático de cadena ramificada.

15 La forma de realización A14 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A13, en donde el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de ácido carboxílico [RC(O)Y], en donde R es un C₁₁-C₂₉ grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta, y Y es Cl o Br.

20 La forma de realización A15 es el proceso de la forma de realización A14, en donde R es un grupo C₁₂-C₂₅ hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado.

La forma de realización A16 es el proceso de la forma de realización A14, en donde el haluro de ácido carboxílico es cloruro de ácido oleico.

25 La forma de realización A17 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A13, en donde el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico [RC(O)C(O)R²], en donde R es un grupo C₁₁-C₂₉ hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado y R² es un C₁-C₁₀ hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada.

La forma de realización A18 es el proceso de la forma de realización A17, en donde R es un grupo C₁₂-C₂₅ hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado.

30 La forma de realización A19 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A18, en donde el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico [RC(O)OC(O)R²], o a haluro de ácido carboxílico [RC(O)Y] en una mezcla de reacción que asimismo comprende un solvente orgánico.

35 La forma de realización A20 es el proceso de la forma de realización A19, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en C₂-C₆ nitrilos, C₂-C₁₀ éteres, C₃-C₆ acetatos de alquilo, C₃-C₁₀ cetonas, C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos, C₁-C₆ hidrocarburos clorados, C₃-C₈ carbonatos de alquilo, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.

40 La forma de realización A21 es el proceso de la forma de realización A20 en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, dietiléter, tetrahydrofurano, dioxano, metil-ter-butiléter, dimetoxietano, macetato de etilo,

acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, carbonato de propileno, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, diclorobenceno y combinaciones de los mismos.

- 5 La forma de realización A22 es el proceso de la forma de realización A21, en donde el solvente orgánico comprende acetonitrilo, propionitrilo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, y combinaciones de los mismos.

- 10 La forma de realización A23 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A22, en donde el compuesto de Fórmula (III) se hace reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico o haluro de ácido carboxílico a una temperatura entre alrededor de 0°C y alrededor de 120°C.

La forma de realización A24 es el proceso de la forma de realización A23, en donde la temperatura se encuentra entre alrededor de 20°C y alrededor de 120°C.

La forma de realización A25 es el proceso de la forma de realización A24, en donde la temperatura se encuentra entre alrededor de 40°C y alrededor de 85°C.

- 15 La forma de realización A26 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A2 a A25, en donde un compuesto de Fórmula (IVa) se pone en contacto con una solución acuosa de cloruro de sodio para dar lugar al compuesto de Fórmula (IVb).

- 20 La forma de realización A27 es el proceso de la forma de realización A26, en donde el compuesto de Fórmula (IVa) se pone en contacto con la solución acuosa de cloruro de sodio en una mezcla de reacción que asimismo comprende un solvente orgánico.

La forma de realización A28 es el proceso de la forma de realización A27, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en C₂-C₆ nitrilos, C₂-C₁₀ éteres, C₃-C₆ acetatos de alquilo, C₃-C₁₀ cetonas, C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos, C₁-C₆ hidrocarburos clorados, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.

- 25 La forma de realización A29 es el proceso de la forma de realización A28, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil-ter-butiléter, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.

- 30 La forma de realización A30 es el proceso de la forma de realización A29, en donde el solvente orgánico comprende diclorometano, cloroformo, 1, 2-dicloroetano, acetato de metilo, acetato de etilo, tolueno, y combinaciones de los mismos.

- 35 La forma de realización A31 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A27 a A30, en donde el compuesto de Fórmula (IVa) se pone en contacto con una solución acuosa de cloruro de sodio a una temperatura entre alrededor de 0°C y alrededor de 60°C.

La forma de realización A32 es el proceso de la forma de realización A31, en donde la temperatura se encuentra entre alrededor de 10°C y alrededor de 30°C.

- 40 La forma de realización A33 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A2 a A32, en donde el compuesto de Fórmula (IVb) se calienta en una mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IVb) y un solvente orgánico.

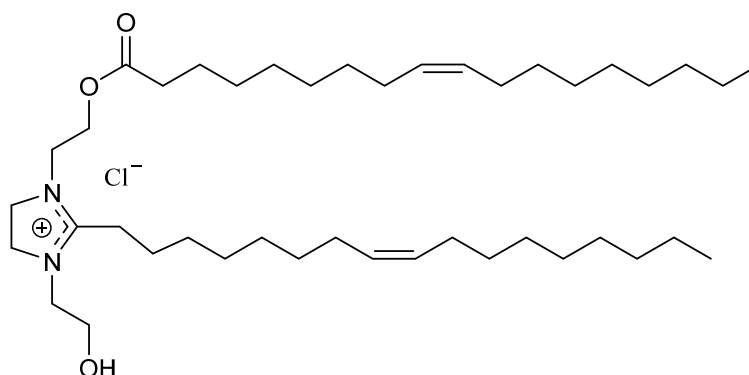
- La forma de realización A34 es el proceso de la forma de realización A33, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en C₂-C₆ nitrilos, C₁-C₆ alcoholes, C₂-C₁₀ éteres, C₃-C₆ acetatos de alquilo, C₃-C₁₀ cetonas, C₅-C₈ hidrocarburos alifáticos, C₁-C₆ hidrocarburos clorados, C₃-C₈ carbonatos de alquilo, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.
- 5
- La forma de realización A35 es el proceso de la forma de realización A34, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, ter-butanol, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, metil-ter-butiléter, dimetoxietano, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de ter-butilo, acetona, metil etil cetona, hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, carbonato de propileno, sulfolano, dimetil sulfóxido, tolueno, clorobenceno y combinaciones de los mismos.
- 10
- La forma de realización A36 es el proceso de la forma de realización A35, en donde el solvente orgánico comprende cloroformo y metanol.
- La forma de realización A37 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A33 a A36 en donde la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IVb) asimismo comprende una base.
- 15
- La forma de realización A38 es el proceso de la forma de realización A37, en donde la base es una base débil.
- La forma de realización A39 es el proceso de la forma de realización A38, en donde la base es bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato de dipotasio, una amina terciaria, o una mezcla de los mismos.
- 20
- La forma de realización A40 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A33 a A39, en donde la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IVb) y un solvente orgánico, asimismo comprende agente desecante a seleccionar a partir del grupo que consiste en tamices moleculares, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, sulfato de sodio, carbón activado, o una combinación de los mismos.
- 25
- La forma de realización A41 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A33 a A40, en donde la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IVb) y un solvente orgánico se calienta hasta una temperatura entre alrededor de 20°C y alrededor de 100°C.
- 30
- La forma de realización A42 es el proceso de la forma de realización A41, en donde la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IVb) y un solvente orgánico se calienta hasta una temperatura entre alrededor de 40°C y alrededor de 80°C.
- La forma de realización A43 es el proceso de la forma de realización A42, la mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (IVb) y un solvente orgánico se calienta hasta una temperatura entre alrededor de 50°C y alrededor de 70°C.
- 35
- La forma de realización A44 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A43, en donde el calentamiento del compuesto de Fórmula (IV) forma una mezcla de productos que comprende el compuesto de Fórmula (I) y el proceso asimismo comprende filtrar la mezcla de productos para formar una fracción de sólidos y un filtrado que comprende el compuesto de Fórmula (I).
- 40

La forma de realización A45 es el proceso de la forma de realización A44, en donde el compuesto de Fórmula (I) se recupera a partir del filtrado de la mezcla de productos, y se purifica lavando con solvente, mediante recristalización, o mediante un método cromatográfico.

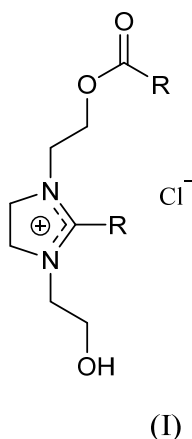
5 La forma de realización A46 es el proceso de la forma de realización A44, en donde el filtrado de la mezcla de productos se lava con un solvente para formar un barro, y el compuesto producto de Fórmula (I) se recupera a partir del barro por filtración, en donde el producto posee una pureza de al menos 95%.

10 La forma de realización A47 es el proceso de la forma de realización A44, en donde el filtrado de la mezcla de productos se hace pasar a través de una columna de sílice y el compuesto producto de Fórmula (I) se recupera, en donde el producto posee una pureza de al menos 95%.

15 La forma de realización A48 es el proceso de cualquiera de las formas de realización A1 a A47, en donde el compuesto de Fórmula (I) es cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil)-3-(2-hidroxietil)imidazolinio (DOTIM):

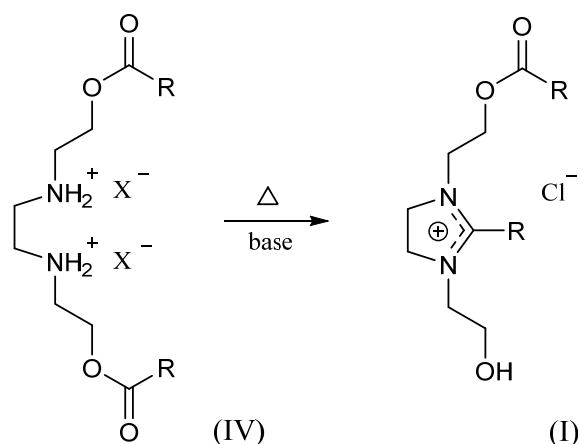


La realización B1 es un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)



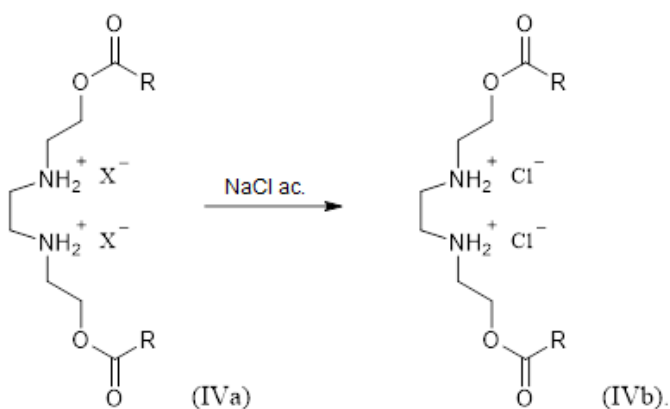
20 en donde R es un grupo hidrocarbilo alifático de cadena recta saturado o no saturado de 11 a 29 átomos de carbono, siendo que el proceso comprende:

calentar un compuesto de Fórmula (IV) en una mezcla de reacción que comprende un solvente orgánico y una base para dar lugar al compuesto de Fórmula (I)



en donde R es tal como se define más arriba para la Fórmula (I) y X es Cl, Br, o I.

- 5 La realización B2 es el proceso de la realización B1 que asimismo comprende lavar un compuesto de Fórmula (IVa) en donde X no es Cl con una solución acuosa de cloruro de sodio para dar lugar a un compuesto de Fórmula (IVb), y la mezcla de reacción comprende un compuesto de Fórmula IV(b)



La realización B3 es el proceso de la realización B1 o B2, en donde la base es una base débil.

- 10 La realización B4 es el proceso de cualquiera de las formas de realización B1 a B3, en donde la base es bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato de dipotasio, una amina terciaria, o una mezcla de los mismos.

- 15 Cuando se introducen elementos de la presente invención o de la/s forma/s de realización/es preferida/s de la misma, los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho/a" indican la presencia de uno o más elementos. Los términos "comprende", "incluye" y "tiene" indican la posibilidad de que haya elementos adicionales distintos a los indicados.

En función de lo anterior, se observará que se logran los distintos objetivos de la invención como así también otros resultados ventajosos.

Es posible introducir cambios en las composiciones y en los procesos anteriores sin por ello apartarse del alcance de la invención. Por este motivo, todos los aspectos contenidos en la descripción anterior y presentados en el presente documento deberán interpretarse a modo de ejemplo y no en forma taxativa.

5