



259203

P A T E N T E **259203**
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA GLICOCOLA ALFA-SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la glicina alfa-substituidos que son utilizables, por ejemplo como medicamentos o como productos intermedios para la preparación de los mismos. Así presentan, por ejemplo los derivados del ácido alfa-indol-3-acético en lo especial un efecto en el sistema nervioso central, mientras que los demás se distinguen, por ejemplo, por su efecto analgésico, anti-pirético y antiflogístico.
- 5.
10. Se ha encontrado sorprendentemente que se puede con-



259293

- vertir ácido glioxílico o sus ésteres con compuestos que contienen por lo menos un grupo metileno, metilo o de metina, apto para reaccionar, y una amina primaria o secundaria, en medio de reacción neutra hasta alcalina, por condensación
5. en derivados de la glicina que están monosustituídos en posición alfa, así como eventualmente mono- o disustituídos en el grupo amino. La transposición según el invento es llevada a cabo ventajosamente a temperaturas entre 60 y 100° e un pH de 7-11, preferentemente entre 8 y 10. Convenientemente son utilizados el ácido glioxílico y el compuesto con un grupo metileno, metilo o de metina, apto para reaccionar, en proporción equimolar, en cambio un exceso en amina, por ejemplo el doble hasta triple de la cantidad equimolar. Este exceso puede servir simultáneamente para el mantenimiento de una reacción alcalina hasta el final de la reacción. Para esta finalidad, no obstante, se puede adicionar también, en lugar de amina en exceso, la cantidad equimolar al ácido glioxílico de lejía de sosa o de lejía de potasa. Como disolvente o diluyente es utilizado ventajosamente agua, a la que se puede
 10. agregar para la mejora de la solubilidad para los componentes reaccionales, disolventes orgánicos eventualmente miscibles con agua, como metanol, etanol, isopropanol o dioxano. El mismo efecto puede ser logrado en algunos casos también por un exceso en la amina a transponer, en tanto que esta misma es bastante
 15. hidrosoluble. También se puede efectuar la transposición en ausencia de disolventes o diluyentes, a cuyo efecto en algunos casos no es necesaria alimentación exterior de calor y se puede dejar la mezcla reaccional que al principio se calienta espontáneamente, sencillamente en reposo a temperatura ambiente. Bajo
 20. las condiciones reaccionales el grupo de ésteres de ésteres
 - 25.
 - 30.

25203



5. glicólicos a menudo es hidrolizado en presencia de agua, si bien el empleo de ésteres glicólicos por ejemplo de ésteres alquílicos de bajo peso molecular, en lugar del ácido glicólico libre puede ser ventajoso también en estos casos, puesto que los ésteres pueden ser más fácilmente obtenidos en estado puro que el ácido, dando en parte mejores rendimientos. Convenientemente se utilice el éster y de manera correspondiente también la amina en un exceso de vg. un aproximadamente 10% al efectuar la reacción en ausencia de agua. En cambio, si la reacción tiene lugar en un medio que contiene agua, hay que tener en cuenta la hidrólisis del éster glicólico, empleando un exceso por lo menos equimolecular de la amina.

15. Substancias de partida apropiadas con grupo metileno apto para reaccionar, son por ejemplo acetilacetona, ésteres malónico y acetoacético, ciclohexan-1,3-diona, dimedona, benzoilacetona, ácido benzotetrónico, hexahidropirimidin-2,4,6-triona y 1,2-difenil-3,5-dioxo-pirazolidina; substancias de partida con grupo metilo apto para reaccionar, por ejemplo acetona, pinacolina, acetofenona, o- y p-nitro-tolueno, alfa-picolina y quinaldina, y las con grupo de metina apto para reaccionar, por ejemplo mono- y polifenoles, como fenol, cresoles, xilenoles, ácido o-hidroxi-benzoico y resorcina, así como 2-metil-ciclopentan-1,3-diona, indol, 5-benciloxiindol, 3,3-dietil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridina, 1-fenil-2,3-dimetil-pirazol-5-ona y 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina. Como aminas primarias y secundarias pueden ser utilizados por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, n-butilamina, benzilamina, dimetilamina, dietilamina, N-metil-n-bencilamina, dibencilamina, pirrolidina, piperidina y morfolina.

30. Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la realización del nuevo procedimiento. En ellos las partes significan partes en peso; estas se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al céntimetro cúbico.



259203

Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

5. 20 partes de una solución acuosa al 37% de ácido glicólico y 7,3 partes de n-butilamina son mezcladas con 10 partes en volumen de metanol y la mezcla es ajustada con lejía de sosa 6-n al pH 8. Entonces son añadidas 13,2 partes de dimedona y 10 partes en volumen de metanol, el pH es llevado a 9,5 y la mezcla es hervida bajo reflujo durante tres horas. El metanol seguidamente es eliminado por 10. destilación y el producto reaccional es precipitado mediante adición de ácido clorhídrico 6-n hasta el pH 4,5. El precipitado es separado por filtración, lavado con agua y secado. Para la purificación el ácido alfa-(n-butilamino)-15. -5,5-dimetil-1,3-dioxo-ciclohexan-2-acético así obtenido es lavado con éter dietílico, disolviéndolo en lejía de sosa 6-n, se trata la solución con carbón activo, se vuelve a precipitar el aminoácido con ácido clorhídrico 6-n, filtrándolo y secándolo. Funde bajo descomposición a 163-164°.

EJEMPLO 2.

20. Una solución acuosa al 54% de 14,8 partes de ácido glioxílico es neutralizada con lejía de sosa 6-n, después de lo cual se agrega 14,6 partes de n-butilamina, 24 partes de acetofenona, 35 partes en volumen de metanol y 25 partes de agua. Entonces el pH de la mezcla reaccional es 11,3. 25. Es hervida durante dos horas bajo reflujo, el metanol seguidamente es eliminado por destilación y la mezcla remanente es extraída con éter de petróleo para la separación de acetofenona invariada. Al acidular la fase acuosa con ácido clorhídrico 6-n hasta el pH 4, se obtiene un precipitado semisólido que es separado por filtración y secado. 30.



259203

El ácido alfa-(n-butilamino)-beta-benzoil-propiónico bruto así obtenido es lavado con benceno, secado y reprecipitado de modo análogo al ejemplo 1, después de lo cual funde a 178-179,5°.

5. E J E M P L O 3.

Una solución acuosa al 54% de 14,8 partes de ácido glicólico es neutralizada con lejía de sosa 6-n y mezclada con 14,6 partes de n-butilamina, 32,4 partes de 4-hidroxi-cumarina y 30 partes en volumen de metanol. La mezcla reaccional es hervida bajo reflujo durante 3 horas, seguidamente mezclada con el mismo volumen de metanol y el producto reaccional es precipitado mediante adición de ácido clorhídrico 6-n hasta el pH 3. El precipitado es separado por filtración, lavado con metanol y entonces con agua, y secado. Mediante disolución en lejía de sosa 6-n, decoloración con carbón activo, filtración, mezclado con el medio volumen de metanol, y precipitado por adición de ácido clorhídrico 2-n hasta el pH 4,5, es obtenido un producto cristalino blanco que consiste en cantidades equimolares del ácido 4-hidroxi-alfa-(n-butilamino)-cumarin-3-acético y de su sal sódica.

A base de este producto se puede preparar el clorhidrato del aminoácido, disolviéndolo en ácido clorhídrico 6-n excesivo (hasta pH debajo de 1) y filtrando la solución. En el filtrado se precipita el clorhidrato que para su purificación ulterior es disuelto en una reducida cantidad de agua tibia con adición de ácido clorhídrico 6-n y que por mezclado con ácido clorhídrico ulterior puede ser otra vez precipitado. Después del secado el clorhidrato así obtenido funde a 141 - 142°.



259203

EJEMPLO 4.

100 partes en volumen de una solución acuosa al 3,6% de ácido glioxílico son llevadas al pH 7 con lejía de sosa 6-n, después de lo cual se adiciona 13,1 partes de morfolina, dejando el conjunto en reposo durante una hora a temperatura ambiente. A esta solución se añade a gotas entonces 6,1 partes de dimetilfenol que están disueltas en 75 partes en volumen de metanol. Entonces el pH es ajustado con ácido clorhídrico 2-n a 9, o bien 7, o bien 6, y la mezcla reaccional es calentada durante 7 horas a 70-75°, después de lo cual el fenol excesivo es extraído con éter y la fase acuosa es ajustada al pH 4,5. El producto reaccional se segrega inmediatamente. Al calentar se descompone a partir de 184°, sin fundir exactamente hasta 310°.

Los rendimientos en ácido alfa-morfolino-2-hidroxi-3,5-dimetil-fenilacético disminuyen a medida que desciende el pH de la solución reaccional.

EJEMPLO 5.

12,2 partes de 2,4-dimetil-fenol, 19 partes de morfolina y 11,2 partes de etiléster glioxílico son hervidas bajo reflujo durante 7 horas en 70 partes de agua y 60 partes en volumen de etanol. En ese momento ya no se puede comprobar ningún éster glioxílico (dejar de presentarse el viraje a rojo al calentar con amoníaco acuoso) y el pH de la solución reaccional situado al principio a 9,65 entonces a consecuencia de saponificación del éster es de 8,4. Después del enfriamiento el 2,4-dimetil-fenol invariado es recogido en éter y el pH de la fase acuosa es ajustado mediante ácido clorhídrico 6-n a 4,5. Después de dejar en reposo durante varias horas el ácido alfa-morfolino-2-hidroxi-3,5-dimetil-



25333

-fenilacético segregado es separado por filtración y recristalizado de agua caliente. Al calentar se descompone a partir de 184°, sin fundir verdaderamente hasta 310°. Es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 4.

5. De modo análogo puede ser preparado el ácido alfa-N,N-dimetilamino-2-hidroxi-3,5-dimetil-fenilacético. Recristalizado de agua el clorhidrato del mismo presenta un punto de descomposición de 153-172° (intenso viraje a rojo).

EJEMPLO 6.

10. 11,2 partes de etiléster glioxílico y 19 partes de morfolina son disueltas en 70 partes de agua y se adiciona 18,8 partes de 1-fenil-2,3-dimetil-pirazol-5-ona. La solución reaccional del pH 9,6 es calentada durante 7 horas, bajo agitación, a 70-75°, después de lo cual su pH es de 8,6.
15. Una vez enfriada, la solución reaccional es acidulada con 40 partes en volumen de ácido clorhídrico 6-n, a cuyo efecto es logrado un pH de aproximadamente 0,5. Seguidamente el producto reaccional es precipitado mediante mezclado con unas 250 partes en volumen de acetona, siendo separado por filtración después de haber estado en reposo durante dos a tres horas en hielo, lavándolo con acetona y secándolo.

20. Esta sustancia representa el clorhidrato del ácido alfa-morfolino-1-fenil-2,3-dimetil-5-oxo-pirazol-4-acético, del cual se puede obtener el aminoácido libre por ejemplo con ayuda del intercambiador de iones básico Permutit A. Después de recristalización de metanol presenta un punto de descomposición de 191-192° y resulta muy fácilmente soluble en agua.

EJEMPLO 7.

30. 5,6 partes de etiléster glioxílico y 9,6 partes de



257703

morfolina son disueltas en 35 partes de agua y calentadas a 70-75°. A ello se adiciona a gotas bajo agitación una solución de 15,4 partes de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina en 50 partes en volumen de dioxano dentro de hora y media, después de lo cual la mezcla reaccional presenta un pH de 9,0. Entonces es calentada durante 7 horas a 70-75° siendo dejada reposar durante ulteriores 7 horas a temperatura ambiente. Durante la reacción vira a rojo oscuro y presenta al final un pH de 9,2 para la elaboración ulterior es ajustada mediante ácido clorhídrico 1-n al pH 6 y se sacude con éter para la liberación de substancia de partida y de productos secundarios. De la fase acuosa se va segregando paulatinamente el producto reaccional. Es separado por filtración y recristalizado dos veces de etanol. El ácido alfa-morfolino-1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidin-4-acético así obtenido funde bajo vehemente descomposición a 134-136°.

EJEMPLO 8.

15,4 partes de 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina son amasadas con 4,8 partes de morfolina y mezcladas con 5,6 partes de etiléster glicólico. Al efecto la temperatura sube de 20° a unos 62°. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 24 horas sin alimentación de calor, se suspende seguidamente en ácido clorhídrico 2-n y se extrae con éter. La solución etérea es sacudida para la eliminación de la substancia de partida con lejía de sosa 2-n, lavada con agua, secada sobre sulfato sódico y evaporada. El etiléster alfa-morfolino-1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidin-4-acético bruto remanente es recristalizado dos veces de etanol y funde entonces a 128-129°. No se disuelve en ácido



259203

clorhídrico 2-n.

EJEMPLO 9.

5. A 11,2 partes de etiléster glioxílico son adicionadas a gotas bajo buen enfriamiento con hielo 5,0 partes de dimetilamina. A ello se añade por porciones 11,7 partes de indol finamente pulverizado, dejando reposar durante 24 a 48 horas a temperatura ambiente, a cuyo efecto el indol pasa paulatinamente a disolución y la masa espesa vira a rojo.

10. La mezcla reaccional es recogida en éter; una pequeña cantidad insoluble de un producto secundario oleaginoso es segregada y desechada. Entonces se extrae bajo enfriamiento con hielo el producto reaccional con ácido clorhídrico 2-n. La solución clorhídrica seguidamente es alcalinizada inmediatamente bajo buen enfriamiento con lejía de sosa 2-n, a cuyo efecto se segrega la base en forma oleaginosa. Esta es recogida en éter, la solución etérea es bien lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Después de separado por destilación el disolvente, se recristaliza el etiléster alfa-N,N-dimetilamino-indol-3-acético de éter/éter de petróleo; punto de fusión 98-100°.

De modo análogo pueden ser preparados:

etiléster alfa-N,N-dietilamino-indol-3-acético, punto de fusión 97 - 100° (de éster acético);

25. etiléster alfa-morfolino-indol-3-acético; punto de fusión 76 - 78° (de éter/éter de petróleo/ciclohexano);

etiléster alfa-piperidino-indol-3-acético; punto de fusión 88 - 90° (de éter/éter de petróleo);

etiléster alfa-N-n-butilamino-indol-3-acético; punto de fusión 61 - 62° (de éter de petróleo);

30. etiléster alfa-N-bencilamino-indol-3-acético; punto de fusión 89 - 90° (de éter/éter de petróleo).



259293

EJEMPLO 10.

5. A una solución de 11,2 partes de etiléster glioxílico en 30 partes en volumen de dimetilformamida son adicionadas a gotas a una temperatura de 0-4° 9,5 partes de morfolina, y después de terminada la adición se sigue agitando a la misma temperatura durante una hora ulterior. Seguidamente son añadidas, igualmente a 0-4° 11,7 partes de indol en pequeñas porciones. Después de que la mezcla reaccional haya llegado a temperatura ambiente se continúa agitando durante 2 horas ulteriores a esta temperatura. Al final es calentado durante 3-7 horas a 30-80°.

10. La elaboración ulterior es llevada a cabo de la manera siguiente: La dimetilformamida es separada por destilación al vacío bajo nitrógeno y el residuo es recogido en éter, a cuyo efecto son desechadas reducidas cantidades de un producto insoluble en éter. La solución etérea es extraída bajo enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 2-n, y los extractos son alcalinizados cada vez inmediatamente bajo buen enfriamiento con lejía de sosa 2-n. La base oleaginosa segregada es otra vez recogida en éter, la solución etérea es lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente por destilación es cristalizado el residuo de éter/éter de petróleo/ciclohexano. El etiléster alfa-morfolino-indol-3-acético obtenido funde a 76 - 78°.

25. De modo análogo puede ser obtenido a base de etiléster glioxílico, bencilamina y etiléster o-hidroxi-benzoico el correspondiente derivado de la glicina alfa-substituido.

30. De modo análogo pueden ser preparados también los demás compuestos indicados en el ejemplo 9. Esto es válido igualmente para el etiléster alfa-pirrolidino-indol-3-acético



259203

del punto de fusión 90 a 91° (de éter/éter de petróleo).

La dimetilformamida puede ser substituída por acetoni-
trilo o éter, aunque al efecto descienden los rendimientos
respectivos.

5.

E J E M P L O 11.

Se hace reaccionar entre sí 23,4 partes de indol, 22,4
partes de etiléster glioxílico y 26,6 partes de N-metil-N-ben-
cil-amina en 60 partes en volumen de dimetilformamida según
el ejemplo 10. Para la elaboración ulterior la dimetilforma-
mida es separada por destilación al vacío bajo nitrógeno y
el residuo oleaginoso es digerido bajo enfriamiento con hielo
en ácido clorhídrico 2-n (vibromezclador). El clorhidrato se
segrega al cabo de un breve tiempo de modo cristalino. Es
lavado a fondo con agua y al final con acetona. Recristali-
zando de etanol/éter el clorhidrato del etiléster alfa-N-metil-
-N-bencil-amino-indol-3-acético presenta un punto de fusión
de 143-144° (descomposición).

10.

15.

20.

La reacción descrita en este ejemplo también puede
llevarse a cabo, si se aplica en lugar de la dimetilforma-
mida sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo, si bien al efec-
to los rendimientos descienden algo en el orden indicado.

E J E M P L O 12.

Se hace reaccionar entre sí 18,8 partes de antipirina,
11,2 partes de etiléster glioxílico y 8,0 partes de dietila-
mina en 60 partes en volumen de dimetilformamida según el
ejemplo 10. Para la elaboración ulterior es separada por des-
tilación al vacío bajo nitrógeno la dimetilformamida. El re-
siduo oleaginoso es recogido en éter y el producto reaccional
es extraído con ácido clorhídrico 2-n bajo buen enfriamiento
con hielo. La solución clorhídrica es inmediatamente alcaliniza-

25.

30.



253203

5. da con lejía de sosa 2-n, otra vez bajo enfriamiento intenso y extraída con éter. La solución etérea entonces es lavada con cada vez poca agua durante tanto tiempo hasta que el agua de lavado con ácido nitroso ya no indica antipirina (viraje al verde con presencia de antipirina). Después del secado de la solución etérea sobre sulfato sódico y separación por destilación del disolvente, el residuo es recristalizado de éter/éter de petróleo, o de éster acético/éter de petróleo. El etiléster alfa-N,N-dietilamino-1-fenil-2,3-dimetil-5-oxo-
10. -pirazol-4-acético obtenido funde a 80 - 82°.

De manera análoga puede ser preparado:

- etiléster alfa-piperidino-1-fenil-2,3-dimetil-5-oxo-pirazol-4-acético; punto de fusión 143-144° (de éter/éter de petróleo);
15. etiléster alfa-pirrolidino-1-fenil-2,3-dimetil-5-oxo-pirazol-4-acético; punto de fusión 130,5-132,5° (de éster acético/éter de petróleo);
etiléster alfa-n-metil-N-bencil-amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-oxopirazol-4-acético; punto de fusión 104 - 106° (de
20. éter/éter de petróleo).

EJEMPLO 13.

- Una solución enfriada a 0° de 22,4 partes de etiléster glioxílico y 23,4 partes de indol en 60 partes en volumen de acetonitrilo es mezclada en el transcurso de 24 horas a
25. 0 - 3° con una solución de 23,4 partes de bencilamina en 25 partes en volumen de acetonitrilo. Al final se sigue agitando durante 24 horas a 0 - 3°.

- Para la elaboración ulterior es separado por destilación al vacío bajo nitrógeno el acetonitrilo. El residuo oleaginoso es recogido en éter, a cuyo efecto es desechado
30.



253833

un producto oleaginoso insoluble. La base es extraída bajo buen enfriamiento con hielo con ácido clorhídrico 2-n y la solución clorhídrica es alcalinizada cada vez inmediatamente bajo enfriamiento eficaz con hielo con lejía de sosa 2-n.

5. La base se segrega como aceite y es recogida en éter. La solución etérea es bien lavada con agua y secada sobre sulfato sódico. Después de la eliminación por evaporación del disolvente, el residuo es cristalizado de éter/éter de petróleo. El etiléster alfa-N-bencilamino-indol-3-acético obtenido funde a 89-90°.

De modo análogo pueden ser obtenidos el etiléster alfa-N-bencilamino-5'-benciloxi-indol-3-acético y el etiléster alfa-N-n-butilamino-indol-3-acético; punto de fusión 61-62° (de éter de petróleo).

15. También puede ser llevada a cabo la reacción anterior, si se aplica en vez de acetonitrilo sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida; pero al efecto se pueden apreciar rendimientos más reducidos.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

25.



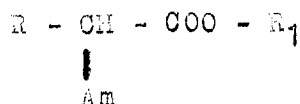
259203

NOTA

Descrito el invento se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de derivados de la glicocola alfa-substituídos que responden a la fórmula general

5.



en la que

- Am representa un grupo aminado primario o secundario y en especial representa un grupo mono-o dialcoholaminado de bajo peso molecular, un grupo mono-o dibencilaminado o un grupo alcoholo-bencilaminado de bajo peso molecular o el grupo pirrolidinilado, piperidinilado y morfolinilado,
- 10. R un resto orgánico y en especial un resto orgánico mono-o bencíclico
- 15. R₁ hidrógeno o un grupo alcohílico inferior, caracterizado porque se hace reaccionar en medio no ácido, ácido glioxílico o sus ésteres, con un compuesto que contenga al menos un grupo metilo o un grupo metileno o un grupo metilidino reactivos y con una amina primaria o secundaria.
- 20.

2. Procedimiento de preparación de derivados de

259203



5. La glicocola alfa substituídos, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido glicóxico con la cantidad equimolecular del compuesto que contenga un grupo metilo, metileno o metilidino reactivo, con la cantidad equimolecular de la amina primaria o secundaria y con una cantidad equimolecular de álcali o una cantidad equimolecular ulterior de amina.

10. 3. Procedimiento de preparación de derivados de la glicocola alfa substituídos, caracterizado porque se hace reaccionar en un medio que contiene agua el éster glicóxico con la cantidad ligeramente menos que equimolecular del compuesto que contenga un grupo metilo, metileno o metilidino reactivo, la cantidad equimolecular de la amina primaria o secundaria y con una cantidad equimolecular de álcali o una cantidad equimolecular ulterior de amina.

15. 4. Procedimiento de preparación de derivados de la glicocola alfa substituídos, caracterizado porque conjunta o separadamente concurren las siguientes particularidades:

20. a) utilizar como disolvente agua con o sin adición de disolventes orgánicos miscibles en agua o adecuados disolventes orgánicos solamente.
- b) efectuar la reacción sin empleo de disolventes,
- c) mantener en el proceso una reacción alcalina en el medio por exceso de la amina que se emplea en la reacción.
- 25.

5. Procedimiento para la preparación de derivados de la glicocola alfa substituídos.

30. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas foliadas y escritas a



méquina por una sola cera.

Barcelona para Madrid, a 19 de Junio de 1950.

J. R. GONGY A.G.

D. e.

RECORRIDO TELEFONICO

250203

R/pp.
N: rm.