

4
387646

P.- 46.773

Case 1/360 und

1/384

387646

27 ENE



Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07C

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO GLICOLICO" (Clase Internacional C07c, C07d)

25.1.71

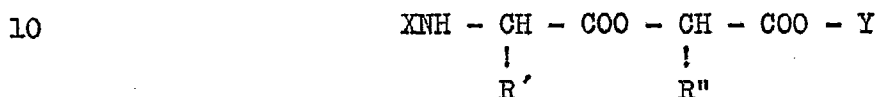
- 1 -

27 ENE



387646

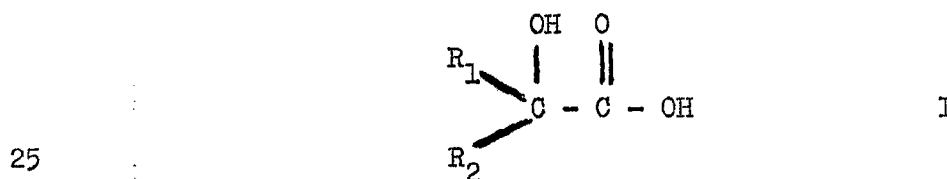
Es sabido que las N-acilimidazolidas constituyen derivados funcionales de ácidos carboxílicos ricos en energía y por lo tanto pueden servir como agentes de acilación (Th. Wieland, G. Schneider Liebigs Ann. Chem. 580, 159 (1953); H. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 (1956)). Es sabido además que la reacción de N-acilimidazolidas de aminoácidos con ésteres de ácidos alfa-hidroxicarboxílicos conduce a depsipéptidos de la fórmula



en que, caso de que R'' represente hidrógeno, se trata de derivados del ácido glicólico y, caso de que R'' sea igual a fenilo, se trata de derivados del ácido mandélico.

Las imidazolidas de ácido glicólico, y por consiguiente sus reacciones con alcoholes y tioalcoholes, no han sido descritas hasta ahora.

Se ha encontrado ahora que es sorprendentemente posible preparar imidazolidas de ácidos glicólicos de la fórmula general I



en que R₁ significa un radical arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcohilo o alcoxi inferior y/o en caso deseado puede estar unido a través de un puente de monometileno; un grupo ci-

387646

27 ENE



cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono o un grupo alcohi-
lo fuertemente ramificado tridimensionalmente, tal como
por ejemplo el radical isobutilo o ter-butilo; y

5 R₂ significa un radical fenilo o un grupo
cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono;
y hacerlas reaccionar con alcoholes y tioalcoholes alifá-
ticos y cicloalifáticos que contienen un grupo amino ter-
ciario, para formar los correspondientes ésteres de ácido
bencílico. En calidad de alcoholes o tioalcoholes que con
10 tienen un grupo amino terciario, deben servir también aque-
llos de estos compuestos en los que un átomo de nitrógeno
es miembro de un sistema de anillo aromático o cicloalifá-
tico.

15 Los ácidos utilizados en calidad de produc-
tos de partida se pueden preparar según procedimientos co-
nocidos, por ejemplo, por reacción de un derivado de áci-
do alfa-cetocarboxílico con un compuesto de Grignard o tam-
bién por condensación aciloínica, oxidación para formar
la 1,2-dicetona y subsiguiente transposición, de manera
20 conocida.

25 Las imidazolidas de los ácidos glicólicos
de la fórmula general I se obtienen por reacción de los
ácidos carboxílicos con N,N-carbonil-diimidazol en un di-
solvente inerte a bajas temperaturas. En calidad de disol-
vente son apropiados por ejemplo, tetrahidrofurano y clo-
ruro de metileno.

30 La reacción de esterificación se lleva a
cabo en general en un disolvente inerte, por ejemplo, ben-
ceno, tolueno, xileno, acetona, metiletilcetona, tetrahi-
drofurano, dioxano, cloruro de metileno, acetonitrilo, clo

387646

27 EN



roformo, tetracloruro de carbono, a temperaturas entre aproximadamente 10 y 80°C. En lo posible, el disolvente se escoge de tal modo que el producto de reacción se pueda aislar con facilidad, por ejemplo que precipite. En caso deseado también se puede utilizar en calidad de disolvente el alcohol o tialcohol utilizado como componente de la reacción, caso de que éste sea líquido en las condiciones de la reacción.

Se ha acreditado agregar la imidazolidina de ácido glicólico en porciones a la solución caliente del aminoalcohol o añadirla gota a gota en solución. Usualmente, después de añadir el segundo componente de la reacción, se deja reaccionar posteriormente durante algunas horas más.

Ejemplos de otros alcoholes y tioalcoholes básicos saturados e insaturados, que pueden ser esterificados según el procedimiento indicado son:

2-(dimetilamino)-etanol, 1-(dietilamino)-2-propanol, 1-(N-etilisopropilamino)-2-propanol, 2-(metil-dimetilamino)-1-propanol, 8-(dimetilamino)-1-octanol, 1-fenil-2-metil-3-(dimetilamino)-1-propanol, 2-(dibencilamino)-etanol, 2-(N-etilfenilamino)-etanol, N,N-bis-(2-hidroxi-etil)metilamina, 2-(dimetilamino)-1-fenil-etanol, 2-(hidroximetil)-N-metil-piperidina, N-(2-hidroxi-etil)-piperidina, N-(hidroximetil)-piperidina, 4-hidroxi-1-metil-piperidina, 1-metil-2-piperidinol, 1-metil-3-piperidinol, 1-metil-4-piperidinol, 2-(2-hidroxi-etil)-piridina, N-(2-hidroxi-etil)-morfolina, N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, 1-etil-2-pirrolidinol, 1-metil-3-pirrolidinol, 1-metil-2-hidroximetil-pirrolidina, 2-(dietilamino)-tioetanol, escopolina,

387646

27



pseudotropina, 3-hidroxiquinuclidina, 1-metil-3-(2-hidroxi-etil)-octahidrindol, 6-metoxi-tropina.

Los compuestos de acuerdo con el invento sirven como sustancias activas para medicamentos (por ejemplo agentes anticolinérgicos, especialmente agentes espasmolíticos), o como productos intermedios valiosos, especialmente para la preparación de medicamentos.

Los siguientes ejemplos deben servir para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1.- Ester de tropina de ácido bencílico.

a) Una solución de 38,9 g (0,24 moles) de N,N-carbonildiimidazolina en cloruro de metileno es mezclada a 15 hasta 20°C en el espacio de 15 minutos con 54,8 g (0,24 moles) de ácido bencílico anhidro, pasando este a solución con desprendimiento de dióxido de carbono y precipitando en forma cristalina gradualmente la imidazolida de ácido bencílico. Se deja reaccionar posteriormente durante 1 hora, se filtra con succión, se lava el residuo de filtración con 50 ml de cloruro de metileno y se seca en vacío a 70°C. Rendimiento: 64,7 g (96,8% de la teoría), p. de f. 138-139°C (con descomposición) para el producto bruto. Después de la recristalización en acetona, el punto de fusión se encuentra en 147-148°C (con descomposición).

b) A una solución hirviente de 14,1 g (0,1 moles) de tropina anhidra en 100 ml de acetona anhidra se añaden 27,8 g (0,1 moles) de imidazolida de ácido bencílico en 4 porciones a intervalos de aproximadamente 15 minutos. Después de la cuarta adición comienza a precipitar en forma de cristales gruesos el éster de tropina de ácido



bencílico. Se deja reaccionar posteriormente en la solución hirviente durante 2 horas y luego se enfría a 0°C. A continuación se filtra con succión, se lava el residuo de filtración con acetona a 0°C y se seca el éster en vacío a aproximadamente 70°C. Rendimiento: 30,5 g (86,8% de la teoría), p. de f. 146-147°C. La sustancia pura según análisis tiene el mismo punto de fusión (en acetona).

Ejemplo 2.- Clorhidrato de éster de escopina de ácido bencílico.

10 Análogamente al Ejemplo 1, a partir de escopina y N-alfa-hidroxidifenilacetilimidazolidina (imidazolidina de ácido bencílico). Duración de la reacción global: 20 horas. A partir de la base se obtiene, con cloruro de hidrógeno, clorhidrato de éster de escopina de ácido bencílico; p. de f. 256°C (con descomposición) después de recristalización en etanol.

Ejemplo 3: Clorhidrato de éster de 2-(hidroximetil)-piridina de ácido bencílico.

20 A una solución hirviente de 4,35 g (0,04 moles) de 2-(hidroximetil)-piridina anhidra en 45 ml de acetona anhidra se añaden 11,2 g (0,04 moles) de imidazolidina de ácido bencílico en 4 porciones a intervalos de 15 minutos. 1,5 horas después de la última adición resulta una solución transparente. Después de una duración de la reacción global de 8 horas está terminada la reacción. La acetona es separada por destilación, el residuo es recogido en cloruro de metileno y es extraído por agitación con agua. Después de la separación por destilación de la solución seca de cloruro de metileno queda como residuo con 25
30 rendimiento cuantitativo el éster de 2-(hidroximetil)-pi-

387646

27 EN



ridina de ácido bencílico (p. de f. 108°C).

Con cloruro de hidrógeno gaseoso se obtiene de manera usual el clorhidrato de éster de 2-(hidroximetil)-piridina de ácido bencílico. Cristales blancos en etanol, p. de f. 195°C (con descomposición); rendimiento: 15,8 g (89,9% de la teoría).

Ejemplo 4.- Clorhidrato de éster de 2-(dietilamino)-etanol de ácido bencílico.

A una solución hirviente de 5,26 g (0,045 moles) de 2-(dietilamino)-etanol anhidro en 45 ml de acetona anhidra se añaden 12,5 g (0,045 moles) de imidazolida de ácido bencílico en 4 porciones a intervalos de 15 minutos. Resulta inmediatamente una solución transparente. Después de esto se calienta durante 5 horas bajo reflujo se separa por destilación la acetona y se recoge el residuo en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es extraída por agitación con agua. Después del secado se separa el disolvente por destilación y con cloruro de hidrógeno gaseoso se prepara de manera usual el clorhidrato de éster de 2-(dietilamino)-etanol de ácido bencílico.

Cristales blancos en etanol, p. de f. 177,5°C rendimiento: 15,3 g (93,4% de la teoría).

Ejemplo 5: Clorhidrato de éster de 2-(dimetilamino)-etántiol de ácido bencílico.

A una solución hirviente de 4,73 g (0,045 moles) de 2-(dimetilamino)-etántiol en 45 ml de acetona anhidra se añaden 12,5 g (0,045 moles) de imidazolida de ácido bencílico en 4 porciones a intervalos de 15 minutos. Gradualmente resulta una solución transparente. Se calienta

387646

27E



durante 3 horas bajo reflujo. Después de separar por destilación la acetona se recoge el residuo cristalino en cloruro de metileno y se extrae por agitación con una solución de carbonato de sodio. Después del secado se separa por
5 destilación el cloruro de metileno. Se obtienen 13,3 g (93,7% de la teoría) de éster de 2-(dimetilamino)-etántiol de ácido bencílico, cristales blancos, p. de f. 123°C.

Con cloruro de hidrógeno gaseoso se prepara a partir de esto, de manera usual, el clorhidrato de
10 éster de 2-(dimetilamino)-etántiol de ácido bencílico. Cristales blancos en metanol-éter, p. de f. 162°C; rendimiento: 13,2 g (83,4% de la teoría).

Ejemplo 6.- (3alfa)-éster de N-metilgranatolina de ácido bencílico.

15 Análogamente al Ejemplo 1. A partir de la base (p. de f. 104-105°C) se obtiene, con cloruro de hidrógeno, clorhidrato de (3alfa)-éster de N-metilgranatolina de ácido bencílico. Cristales blancos en metanol, p. de f. 247-248°C.

20 Ejemplo 7.- (3alfa)-éster de N-metilgranatolina de ácido bencílico.

Análogamente al Ejemplo 1. A partir de la base (p. de f. 128-130°C), se obtiene con cloruro de hidrógeno, clorhidrato de (3beta)-éster de N-metilgranatolina
25 de ácido bencílico. Cristales blancos en metanol, p. de f. 229-230°C.

Ejemplo 8.- Clorhidrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(4-metoxifenil)-glicólico.

30 Una solución de 0,04 moles de imidazolida

387646

275



de ácido alfa-fenil-(4-metoxifenil)-glicólico preparada por reacción de 10,3 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-(4-metoxifenil)-glicólico con 6,5 g de N,N-carbonil-dimidazol en cloruro de metileno - se añade gota a gota a una
5 solución en acetona anhidra de 4,7 g (0,04 moles) de 2-(dietilamino)-etanol. Resulta una solución transparente, que se calienta a reflujo durante 3 horas, a continuación se separa por destilación el disolvente y se recoge el residuo en cloruro de metileno. La solución en cloruro de me-
10 tileno es extraída por agitación con agua. Después del secado se separa por destilación el disolvente y se precipita con cloruro de hidrógeno gaseoso de manera usual el clorhidrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(4-metoxifenil)-glicólico. Rendimiento: 12,7
15 g (80,6% de la teoría), p. de f. 167-167,5°C.

Análogamente al Ejemplo 8, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 9.- Clorhidrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(4-fluorofenil)-glicólico. A partir de 9,9 g de ácido alfa-fenil-(4-fluorofenil)-glicólico y 4,7 g (0,04 moles) de N-(dietilamino)-etanol. Rendimiento: 12,8 g (83,8% de la teoría). P. de f. 167-167,5°C.

Ejemplo 10.- Clorhidrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(tienil-2)-glicólico a partir de 9,4 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-(tienil-2)-glicólico y 4,7 g de (N-dietilamino)-etanol. Rendimiento: 11,8 g (79,7% de la teoría); p. de f. 177°C (con descomposición).

30 Ejemplo 11.- Clorhidrato de éster de 2-(N-

387646

27 ENE



dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-ciclohexil-glicólico a partir de 8,0 g (0,034 moles) de ácido alfa-fenil-ciclohexil-glicólico y 4,0 g (0,034 moles) de N-dietilaminoetanol. Rendimiento. 12,1 g (95,8% de la teoría) p. de f. 212°C (con descomposición).

5

Ejemplo 12.- Picrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(4-tolilmetil)-glicólico a partir de 10,3 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-(4-tolilmetil)-glicólico y 4,7 g (0,04 moles) de N-dietilaminoetanol. Rendimiento 18,8 g (80,3% de la teoría). P. de f. 147-148°C (con descomposición).

10

Ejemplo 13.- Picrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-fenetil-glicólico.

15

a) Una solución de 6,5 g (0,04 moles) de N,N'-carbonildiimidazol en cloruro de metileno es mezclada en porciones a la temperatura ambiente con 10,3 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-fenetil-glicólico anhidro, pasando el ácido a solución con desprendimiento de dióxido de carbono. Se deja reaccionar posteriormente durante una hora más, se separa el disolvente por destilación en vacío. La imidazolida de ácido alfa-fenil-fenetil-glicólico así obtenida tiene un punto de fusión de 112-113°C, y después de la recristalización funde a 120-121°C.

20

25

b) El producto bruto preparado según a) es recogido en acetona anhidra y es añadido gota a gota a una solución de 4,7 g (0,04 moles) de N-dietilaminoetanol en acetona anhidra. La solución transparente resultante es puesta en ebullición a reflujo durante 3 horas, luego se separa por destilación el disolvente, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se extrae por agitación con agua

30

387646

27



y se seca. En solución etérea se precipita el picrato de manera usual. Rendimiento: 19,0 g (81,2% de la teoría). P. de f.: 116-117°C. (con descomposición).

5 Ejemplo 14.- Clorhidrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(ter-butil)-glicólico a partir de 8,3 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-(ter-butil)-glicólico y 4,7 g (0,04 moles) de N-dietilaminoetanol análogamente al ejemplo 13. La imidazolida de ácido alfa-fenil-(ter-butil)-glicólico, preparada de acuerdo con el ejemplo 13 a), tiene el punto de fusión 125-126
10 °C (en bruto) o de 134-135°C después de recristalización.

Rendimiento: 12,8 g (93,0% de la teoría). P. de f. 201°C, (con descomposición) (producto final).

15 Ejemplo 15: Clorhidrato de éster de 2-(N-dietilamino)-etanol de ácido dicitclohexil-glicólico.

a) De acuerdo con el Ejemplo 1a) se prepara la imidazolida de ácido dicitclohexil-glicólico a partir de N,N'-carbonildiimidazol y ácido dicitclohexilglicólico en cloruro de metileno. El producto precipitado en forma
20 cristalina tiene el punto de fusión de 231°C (con descomposición).

b) A una solución hirviente de 5,8 g (0,02 moles) de imidazolida de ácido dicitclohexil-glicólico en 25 ml de acetona absoluta se añaden 2,6 g (0,022 moles) de
25 N-dietilaminoetanol. En calidad de catalizador se utilizan 100 mg de metilato de sodio. Después de 12 días resulta gradualmente una solución casi transparente. Se separa por destilación la acetona, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se precipita el clorhidrato con cloruro
30 de hidrógeno.

387646

27 EN



Rendimiento: 5,5 g (77,2% de la teoría);
p. de f.: 193-194°C.

5 Ejemplo 16.- Clorhidrato de éster de 2-(N-dimetilamino)-etántiol de ácido alfa-fenil-(4-tolil)-glicólico.

Una solución de imidazolida de ácido alfa-fenil-(4-tolil)-glicólico \sqrt{p} . de f. 143°C (con descomposición) en acetona, - preparada a partir de 9,7 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-(4-tolil)-glicólico y N,N-carbonildiimidazol en cloruro de metileno, por filtración con succión del clorhidrato de imidazol que precipita, expulsión del cloruro de metileno y nueva recogida del residuo en acetona -, se añade gota a gota a una solución anhidra de 8,4 g (0,08 moles) de N-dimetilamino-etántiol. Se pone en ebullición durante 3 horas bajo reflujo, se separa por destilación la acetona, se recoge el residuo cristalino en cloruro de metileno y se extrae por agitación con una solución de carbonato de sodio, La fase orgánica es secada y se precipita el clorhidrato con cloruro de hidrógeno gaseoso. Rendimiento: 12,5 g (89,4% de la teoría); p. de f. 166°C.

10

15

20

Ejemplo 17.- Clorhidrato de éster de 2-(hidroximetil)-piridina de ácido alfa-fenil-ciclopentil-glicólico.

25 De acuerdo con el Ejemplo 16, a partir de 4,4 g (0,04 moles) de 2-(hidroximetil)piridina y 8,8 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-ciclopentil-glicólico con una duración de reacción global de 8 horas. Rendimiento: 13,2 g (94,7% de la teoría) del compuesto arriba citado. P. de f. 175-176°C (con descomposición).

30

387646

27 EN



Ejemplo 18.- Clorhidrato de éster de 2-(hidroximetil)-piridina de ácido alfa-fenil-cicloheptil-glicólico.

De acuerdo con el Ejemplo 17, a partir de
15 9,9 g (0,04 moles) de ácido alfa-fenil-cicloheptil-glicólico y 4,4 g de 2-hidroximetil-piridina. Rendimiento: 11,9 g (79,1 % de la teoría); p. de f. 186-187°C. (con descomposición).

10 Análogamente a los ejemplos precedentes, se obtienen:

Ejemplo 19.- Clorhidrato de éster de (1-etil-3-piperidinol) de ácido alfa-fenil-ciclopentil-glicólico.
p. de f. 214-216°C.

15 Ejemplo 20: Clorhidrato de éster de (1-metil-3-piperidinol) de ácido alfa-fenil-ciclohexil-glicólico. p. de f.: 222°C.

Ejemplo 21: Clorhidrato de éster de (1-metil-3-piperidinol) de ácido alfa-fenil-(tienil-2)-glicólico. p. de f.: 227-228°C.

20 Ejemplo 22: Clorhidrato de éster de 2-(dietilamino)-etanol de ácido alfa-fenil-(4-n-butoxifenil)-glicólico. p. de f. 147-148°C.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, con fecha 28 de
25 Enero de 1970, bajo el número P 20 03 680.0 y 22 de Septiembre de 1970, número P 20 46 659.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

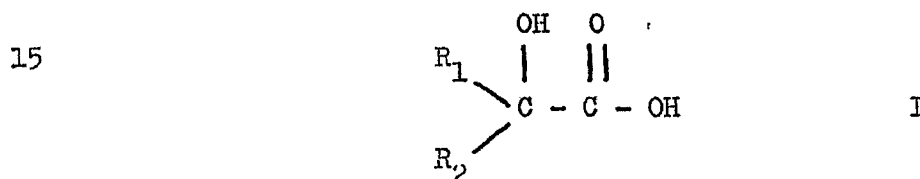
30



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención, propia y nueva,
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son
los siguientes:

10 1.- Procedimiento para la preparación de
ésteres de ácido glicólico de alcoholes y tioalcoholes bá-
sicamente sustituidos, caracterizado porque se hace reac-
cionar N,N-carbonildiimidazol y ácidos glicólicos de la
fórmula general I



20 en que R₁ significa un radical arilo o heteroarilo, que
puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo
alcohilo o alcoxi inferior y/o en caso deseado puede estar
unido a través de un puente de monometileno o dimetileno;
un grupo cicloalcohilo con 5 a 7 átomos de carbono o un
grupo alcohilo intensamente ramificado tridimensionalmente,
25 tal como por ejemplo el radical isopropilo o ter-butilo;
y R₂ significa un radical fenilo o un grupo cicloalcohilo con
5 a 7 átomos de carbono, a la temperatura ambiente en un
disolvente inerte; y se lleva a reacción la imidazolida
de ácido glicólico así obtenida con un alcohol o tioalcohol,
30 que contiene un grupo amino terciario, en un disolvente

387646

27 ENE



inerte, o eventualmente en un exceso del alcohol o tioalcohol, a temperaturas entre aproximadamente 10 y 80°C.

5 2.- Procedimiento para la preparación de imidazolidas de los ácidos glicólicos de la fórmula I arriba citada, caracterizado porque se hace reaccionar N,N-carbonildiimidazol a la temperatura ambiente con ácidos glicólicos de la fórmula I arriba citada en un disolvente inerte, preferiblemente cloruro de metileno.

10 3.- Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido glicólicos de alcoholes y tioalcoholes básicamente sustituidos, caracterizado porque se hace reaccionar una imidazolida de un ácido glicólico de la fórmula I arriba citada con un alcohol o tioalcohol, que contiene un grupo amino terciario, en un disolvente inerte o en un exceso del alcohol o tioalcohol a temperaturas entre 15 aproximadamente 10 y 80°C.

4.- Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido glicólico.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 27 ENE 1971

P.A.

Administración General del Estado
Por el Registrador *[Firma]*