



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

532744

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO DIBENCILGLICOLICO" a favor de la firma estadounidense WARNER-LAMBERT COMPANY, residente en Morris Plains, New Jersey, (EE.UU.)

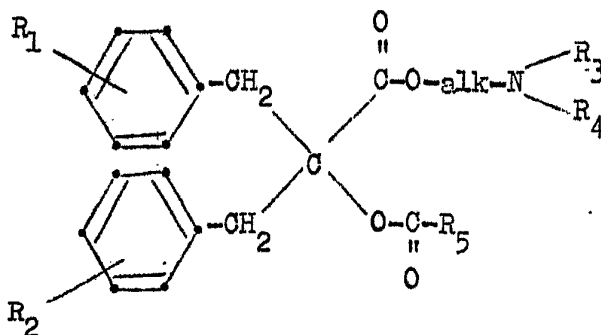
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados de ácido dibencilglicólico y a su preparación.

Los nuevos derivados de ácido dibencilglicólico según el presente invento son compuestos de la fórmula general:

5. ral:



10.



en la que

5. R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o de halógeno o radicales alquílicos o alcofílicos conteniendo 3 átomos de carbono a lo sumo,
10. R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, son radicales alquílicos conteniendo 3 átomos de carbono a lo sumo o bien R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar también un anillo mono-, bi- o tricíclico saturado o insaturado conteniendo de 3 a 17 átomos de carbono que puede contener, en el sistema de anillo, un grupo imínico o un átomo de oxígeno adicional y que puede estar substituido por un radical fenílico o bencílico o por uno o mas radicales alquílicos conteniendo 4 átomos de carbono a lo sumo,
15. R_5 es un átomo de hidrógeno o un radical alquílico o alcofílico conteniendo 5 átomos de carbono a lo sumo o un radical bencílico y
20. alk es un radical alquilidénico ramificado o sin ramificar conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono,
25. y sus sales amónicas de alquilo inferior cuaternarias, así como las sales farmacológicamente compatibles respectivas con ácidos inorgánicos y orgánicos.

Los átomos de halógeno en la fórmula general (I) antes expuesta son átomos de flúor, cloro o bromo, prefirién-



dose los átomos de cloro.

Cuando R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo, este anillo puede ser, por ejemplo, uno de los siguientes sistemas de anillo: acetidina, pirrolidina, delta²-pirrolina, delta³-pirrolina, piperidina, piperacina, morfolina, tetrahidropiridina, tetrahidro-

5. quinolina, tetrahidroisoquinolina, 2,2,6,6-bis-tetrametilen-pirrolidina, 2,2,6,6-bis-pentametilen-pirrolidina, 4,4-tetrametilen-piperidina, 4,4-pentametilen-piperidina, 4,4-hexametilen-piperidina, hexahidroacepina y 3-azabicyclo[3,2,2]nonano, que pueden substituirse por un radical fenílico o bencílico o por uno o más radicales alquílicos conteniendo hasta 4 átomos de carbono, de preferencia radicales de metilo y/o etilo.

15. El substituyente R_5 representa, de preferencia, un átomo de hidrógeno o un radical de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, metoximetilo o bencilo.

20. En calidad de radicales de alquilideno, alk, ramificados o lineales, se prefieren los radicales de etileno, trimetileno y propileno.

25. Se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o de cloro o radicales metílicos o metoxílicos, R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo piperidínico, 2,2,6,6-tetrametilpiperidínico, hexahidroacepínico o morfolínico, R_5 es un radical de metilo, etilo o bencilo y alk es un radical de etileno.



Los representativos especialmente interesantes de los nuevos compuestos (I) incluyen el clorhidrato de éster beta-piperidinoetílico de ácido acetil-dibencilglicólico y éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin)-etílico de ácido acetil-dibencilglicólico.

5. En Bull. Soc. Pharm. Lille, 1, 31-41/1968, se describen derivados de ácido dibencilglicólico que no se esterifican en el grupo hidroxílico, cuyos derivados muestran una actividad espasmolítica (véase Chem. Abs., 69, 10, 6476 z). Subsiguientemente, se expuso también que los derivados de ácido dibencilglicólico, además del efecto espasmolítico, presentan una actividad hipotensora, (véase Bull. Soc. Pharm. Lille, 2, 79-85/1968; Chem. Abs. 70, 66567 s).

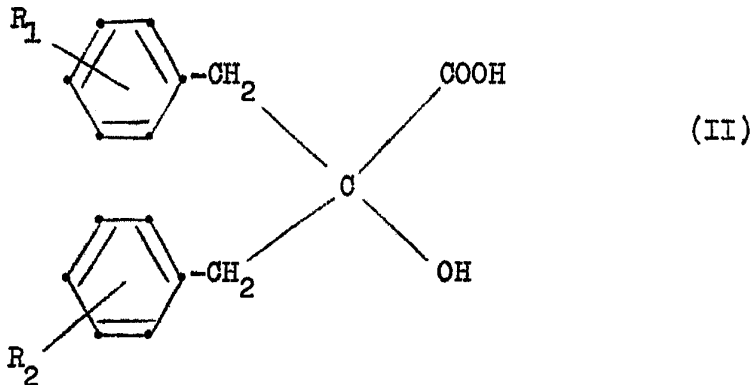
15. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se caracterizan por un extraordinario cuadro anti-hipertensivo y anti-secretorio. Por el contrario a la acción hipotensora que aparece en los casos de muchas sustancias conocidas, o sea, un descenso de la presión sanguínea en los animales normotónicos con la administración parenteral, los nuevos compuestos según el presente invento son esencialmente efectivos tan solo cuando se halla presente una elevada presión sanguínea; la presión sanguínea puede reducirse, no solo en el caso de la administración oral sino también en el caso de la administración parenteral, de forma rápida y duradera hasta el nivel normal deseado, sin que exista peligro de hipotonía. Algunos de los nuevos compuestos (I) exhiben también una interesante actividad anti-secretoria por lo que éstos son especialmente aptos para el tratamiento de enfermedades gástricas



que implican hiperacidez.

Los nuevos compuestos (I) según el presente invento pueden prepararse haciendo reaccionar, en cualquier secuencia deseada, un compuesto de la fórmula general:

5.



10.

on la que

R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, o un derivado reactivo respectivo, con

15.

(a) un compuesto de la fórmula general



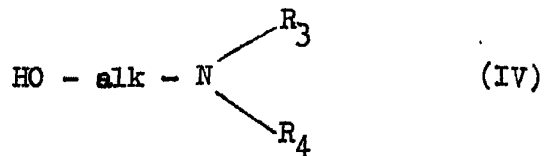
on la que

20.

R_5 tiene el significado antes indicado o con un derivado reactivo respectivo, y con

(b) un compuesto de la fórmula general

25.



o con un derivado reactivo respectivo, después de lo cual el compuesto (I) así obtenido puede convertirse, si se desea,



en una sal amónica de alquilo inferior cuaternaria o en una sal con un ácido orgánico o inorgánico.

- El compuesto de la fórmula general (II) en donde R_1 y R_2 son ambos átomos de hidrógeno se conoce bajo el nombre trivial de ácido oxatolílico (véase Beilstein, 10, H 350).
5. En Chem. Berichte, 13, p. 2220 y también en Helv. Chim. Acta 28, 744-746/1945 se describe un procedimiento para la preparación de ácido oxatolílico. Estos procedimientos pueden utilizarse también para la preparación de derivados de ácido oxatolílico fonil-substituidos según el presente invento. Los
10. derivados de ácido oxatolílico y sus derivados substituidos por fenilo pueden prepararse especialmente y de forma apropiada mediante la reacción de oxalato dietílico con haluros de bencil-magnesio opcionalmente fonil-substituidos según el método de Grignard. En este caso pueden utilizarse los disolventes y los parámetros del procedimiento que son típicos para
15. la síntesis de Grignard.

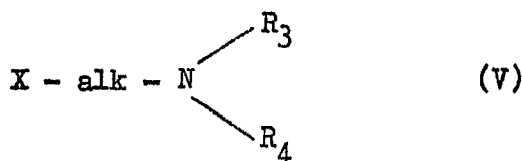
- Debido a que, en el caso de la reacción de los compuestos (II) con los compuestos (III) y (IV), se producen reacciones de esterificación, en calidad de derivados reactivos
20. deben considerarse aquellos compuestos que se conocen favorecen la formación de ésteres. En el caso de estas reacciones de esterificación pueden utilizarse, por ejemplo, derivados de ácido reactivo como haluros de ácido, especialmente cloruros de ácido, anhídridos de ácido e imidazolidas de ácido.
25. En calidad de derivados reactivos de los compuestos alcohólicos de la fórmula general (IV), se utilizan, de preferencia, los haluros de alquilo, especialmente los cloruros y los bromuros, así como los esteres reactivos, tales como los tosilatos



o brosilatos.

Sin embargo, en calidad de derivado reactivo, es también posible preparar primero una sal de metal alcalino, metal alcalinotérreo, sal argéntica o mercuríca de un com-

5. puesto (II) y luego hacer reaccionar esta sal con un compuesto de la fórmula general



10.

en la que

R_3 , R_4 y alk tienen el significado antes indicado y

X es un átomo de halógeno o un grupo de éster reactivo,

15. cuyo compuesto (V) es un derivado reactivo del alcohol (IV), seguido de reacción con haluro de ácido de la fórmula general (III).

Además, es posible hacer reaccionar primero un compuesto de la fórmula general (II) con un anhídrido o haluro de un ácido de la fórmula general (III) y convertir, a continuación, el grupo carboxílico del compuesto (II) en un grupo de haluroácido que puede hacerse reaccionar directamente con el grupo hidroxílico libre de los compuestos (IV).

20.

En principio, es conveniente esterificar primero el grupo hidroxílico de los compuestos (II) debido a que, bajo las condiciones de esterificación para el grupo carboxílico, éste se disocia fácilmente en forma de un grupo hidroxílico terciario que puede conducir a reacciones secundarias indeseables.

25.



5. En el caso de la reacción de haluros de ácido con alcoholes, para la eliminación de la disociación de haluro de hidrógeno es preferible adicionar una amina terciaria, por ejemplo piridina o trietilamina. La reacción de esterificación puede acelerarse también mediante la eliminación azeotrópica del agua utilizando una mezcla de arrastre, por ejemplo, benceno/alcohol.

10. Las sales de metal alcalino de los compuestos (II) preferidas para la reacción con los haluros de alquilo se preparan de la forma mas sencilla mezclando una solución alcohólica de los compuestos (II) con una cantidad equimolar de un alcoholato de metal alcalino, especialmente un alcoholato sódico. En este caso, es también posible operar en una mezcla disolvente con benceno. La sal obtenida, sin aislación, puede hacerse reaccionar inmediatamente después para lo que se adiciona, por ejemplo, en forma lenta, un compuesto de la fórmula general (V). Las sales inorgánicas formadas, después de la evaporación del disolvente, pueden precipitarse mediante la adición de éter y separarse.

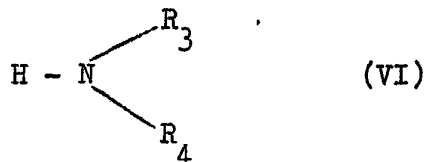
15. Los compuestos de la fórmula (III) pueden convertirse de forma convencional en haluros de ácido. Para esto fin se hacen reaccionar con haluros de ácido de fósforo o azufre, por ejemplo, con tricloruro de fósforo cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo. Esto es también aplicable a los compuestos de la fórmula general (II), después de la esterificación del grupo hidroxílico libre.

20. La reacción de los compuestos de la fórmula general (II) con los compuestos de la fórmula general (V) puede producirse directamente o puede llevarse a cabo primero una reac-



ción con un cloruro de bromoalquilo, reaccionando así primero el átomo de bromo. El producto intermedio que se obtiene puede convertirse a continuación en el producto final deseado mediante reacción con una amina de la fórmula general:

5.



en la que

10. R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado.

Las sales amónicas cuaternarias de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse en la forma usual haciendo reaccionar la base libre con un haluro de alquilo.

15. En calidad de disolvente para la cuaternización puede utilizarse, por ejemplo, etanol o nitrometano.

Las sales de las aminas libres de la fórmula general (I) pueden prepararse mediante reacción con cantidades equivalentes de ácidos inorgánicos u orgánicos en solución.

20. Así pues, por ejemplo, el componente de ácido anhídrico, tal como cloruro de hidrógeno, se pasa o adiciona a una solución apropiada de la base. En calidad de disolvente para esta finalidad puede utilizarse, por ejemplo, acetato de etilo, éter o metanol.

25. Como sales farmacológicamente compatibles pueden citarse, por ejemplo, aquellas con los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido bencen-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido málico y ácido cítrico.



- Los compuestos de la fórmula general (I) según el presente invento, así como sus sales de amonio de alquilo inferior cuaternarias y farmacológicamente compatibles, así como sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos pueden administrarse por vía enteral o parenteral en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéutico, líquido o sólido. Como medio de inyección se prefiere utilizar agua que contenga los aditivos convencionales para soluciones para inyección, por ejemplo, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y amortiguadores. Los aditivos de este tipo incluyen, por ejemplo, etanol, agentes acomplejantes (por ejemplo, ácido etileno-diamin-tetraacético y sus sales atóxicas), amortiguadores de tartrato y citrato y polímeros de elevado peso molecular (por ejemplo óxido de polietileno líquido) para la regulación de la viscosidad. Ejemplos de materias de vehículo sólidas incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, celulosa de metilo, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular (por ejemplo ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato cálcico, estearato magnésico, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de elevado peso molecular (por ejemplo polietilenglicoles). Las formas orales de administración pueden contener también, si se desea, agentes saborizantes y/o edulcorantes.
5. 25. La dosificación de los compuestos según el presente invento depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se ha de tratar. En el caso de hipertensiones se prefiere la administración oral. En este caso la dosis individual debe ser de alrededor de 20 a 500 g. y la dosis indi-
10. 15. 20.



vidual de la administración subcutánea o intravenosa debe ser de alrededor de 2 a 50 mg.

En el caso de enfermedad gástrica la dosis individual oral anti-secretores se halla entre 20 y 500 mg.

5. Las formas parenterales de administración son menos apropiadas en el caso de esta indicación:

Las investigaciones farmacológicas que siguen demuestran la efectividad de los compuestos según el presente invento:

10. Experimentos farmacológicos:

La actividad anti-hipertensora del clorhidrato de éster beta-piperidinoetilico de ácido acetil-dibencilglicólico (substancia A) se demostró con ratas despiertas por medio de los experimentos siguientes:

15. Se ligaron los riñones derechos de 42 ratas macho Wistar con pesos de 100 g. según el método descrito por Grollmann (véase Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57, 102-104/1944) para la producción de una elevada presión crónica. Al cabo de 10 días se extirparon los riñones izquierdos.

20. La medición de la presión sanguínea arterial se llevó a cabo sobre las ratas no narcotizadas utilizando el método de Friebel y Vredon (véase Arch. Exp. Path. u. Pharmacol., 232, 419-422/1958) tomándose la presión sanguínea en las colas de los animales de experimentación. Las curvas de impulsos así obtenidas se registraron con la ayuda de micrófonos y se leyeron en oscilógrafos, mientras que los valores de la presión sanguínea se leyeron en un manómetro de mercurio.
- 25.

La presión sanguínea se midió dos veces por semana,



los lunes y los jueves, calculándose los valores medios \bar{x} , con las desviaciones corrientes, para cada grupo y los resultados se trazaron sobre una gráfica.

- Cuando la presión sanguínea arterial de los animales, en el curso de 4 a 6 semanas después de la extirpación de los riñones, alcanzó o excedió el valor de 160 mm de Hg. se consideraron hipertensos los animales. Los animales cuya presión sanguínea no aumento en forma correspondiente se excluyeron del experimento.
5. A partir de este momento los compuestos de prueba y las soluciones testigo se administraron intragástricamente utilizando una sonda estomacal.
10. So administró:
1. a los animales testigo:
 15. por vía intragástrica 1 cc de solución de cloruro sódico al 0,9% por 100 g de peso corporal
 2. a los animales de experimentación:
 20. por vía intragástrica 100 mg/kg de la sustancia A en solución de cloruro sódico al 0,9%.
- La concentración de la sustancia A se eligió de modo que todas las dosis pudieron ser administradas, en cada caso, en 1 cc de solución de cloruro sódico fisiológico.
- En los días que se midió la presión sanguínea de los animales la administración del compuesto de prueba o soluciones testigo se efectuó 30 minutos antes de la medición de la presión en los animales individuales.
- 25.

Resultados:

La sustancia A muestra, aún con una dosis de 75 mg/kg, por vía intragástrica, un efecto anti-hipertensivo



- reproducibile. La presión sanguínea arterial se reduce ya, por término medio, en 20 - 30 mm de Hg 3 días después del comienzo del tratamiento. En el curso de 2 semanas se obtiene una reducción de hasta 60 mm de Hg que, después de la interrupción de la administración, no empieza a aumentar de nuevo hasta después de 2 semanas. Con una DL_{50} de 821 mg/kg, en el caso de administración intragastral, este compuesto proporciona un cociente terapéutico de 10,75. La mayoría de los compuestos utilizados terapéuticamente para el tratamiento de la hipertensión sanguínea, por ejemplo los alcaloides de Rauwolfia se administran junto con materias con actividad diurética, ya que las sustancias individuales, por si solas, no pueden reducir la presión sanguínea de ratas con hipertensión renal. Por el contrario, la sustancia A exhibe un extraordinario efecto anti-hipertensivo y de larga duración.
5. 10. 15.

La actividad anti-secretoria del éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin)-etílico de ácido acetil-dibencoil-glicólico se demostró por medio de los experimentos siguientes:

20.

Las investigaciones en ratas, utilizando el experimento de Shay, dieron una inhibición, según la dosis, de la secreción gástrica, después de 15 mg/kg i.g. (17%) con una inhibición prácticamente completa (96%) de la secreción después de 250 mg/kg. El desplazamiento del pH (pH 1,5 - pH 7) se produjo casi paralelo en la gama de dosis dada.

25.

En el caso del perro Pavlov, 50 mg/kg. i.g. se obtuvo durante una hora, por lo menos, una inhibición de la secreción espontánea del 30 al 50% del valor inicial, con un

10 DIC. 1971



aumento simultáneo del pH hasta un máximo del 100%. No se apreciaron efectos secundarios.

- En el caso de la prueba de la toxicidad en el ratón únicamente se observó un ligero efecto secundario sobre los animales en experimento después de la administración intragastral de 1600 mg de la sustancia B/kg. Por consiguiente la toxicidad es muy baja.
- 5.

Los ejemplos que siguen se ofrecen con el fin de ilustrar el presente invento.

10. EJEMPLO 1.

Clorhidrato de éster beta-piperidinoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico.

- Se disuelven 120,5 g (0,47 mol) de ácido dibencil-glicólico y 50,5 g (0,5 mol) de trietilamina en 2 litros de benceno cristalizado, se instilan, con agitación, ebullición y durante 1 hora, 39,7 g (0,5 mol) (o sea, 36,1 cc) de cloruro de acetoilo en 100 cc de benceno cristalizado y luego se hierve la mezcla reaccional durante 16 horas. Después del enfriamiento se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina precipitado, se evapora el filtrado y se cristaliza el residuo siruposo obtenido mediante agitación vigorosa en 600 cc de una mezcla de éster dietílico/bencina (1:5). Se separa con succión el producto, se lava con 250 cc de éster de petróleo y se seca. Se obtienen 99 g (70,6 % de la teoría) de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 102-103°C.
- 15.
- 20.
- 25.

Se disuelve el ácido acetil-dibencil-glicólico así obtenido en 200 cc de etanol, se adiciona a una solución de 7,6 g (0,33 g. atom) de sodio en 200 cc de etanol y, mientras se agita a la temperatura de ebullición, se mezcla a



- gotas con una solución bencénica al 50% de 97,4 g (0,33 mol) de N-beta-cloroetilpiperidina, después de lo cual se hierve la mezcla reaccional durante 4 horas. Después del enfriamiento se separa por filtración el cloruro sódico precipitado,
5. se evapora el filtrado y se disuelve el residuo en 500 de éter, se filtra y se mezcla con 250 cc de cloruro de hidrógeno-acetato etílico saturado para la precipitación completa de la sal. Se separa por filtración del clorhidrato con succión y se cristaliza en 5 litros de acetato de etilo. Se obtiene así 100 g (68% de la teoría) de clorhidrato de éster
10. beta-piperidinoetílico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 174°C.

El ácido dibencil-glicólico utilizado como material de partida se prepara como sigue:

15. Se hacen reaccionar 75 g (3,2 g. atom) de magnesio, según el método de Grignard, con 380 g (3 mol) de cloruro bencílico en 600 cc de éter seco y luego se hierve durante 30 minutos. Mientras se refrigera exteriormente con agua helada se instila, con agitación, una solución de 146 g (1 mol)
20. de oxalato dietílico en 1,5 litros de éter seco y luego se hierve la mezcla reaccional bajo reflujo durante 16 horas. Al tiempo que se refrigera exteriormente con hielo se adiciona cuidadosamente 1 litro de ácido clorhídrico 4N. Se extrae la fase acuosa separada con 1 litro de éter y se sacuden varias veces las fases etéreas combinadas con un total
25. de 1 litro de solución saturada de bicarbonato potásico, se seca y se evapora. Se hierve el residuo durante 2 horas en 2,5 litros de solución de hidróxido potásico metanólico al 10% y luego se evapora. Se disuelve el residuo en 3 litros



- de agua, se extrae dos veces con 500 cc cada vez de éter y luego se acidifica fuertemente con ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración con succión el ácido dibencoil-glicólico precipitado, se lava con 300 cc de benceno y se
5. hierve el residuo en 2,5 litros de benceno utilizando un separador de agua hasta que cesa el paso de agua. Se separa por filtración con succión el producto, que cristaliza con el enfriamiento, y se seca. Se obtienen 120,5 g (47% de la teoría) de ácido dibencoil-glicólico; punto de fusión 156°C.
10. La N-beta-cloroetil-piperidina utilizada como material de partida se prepara como sigue:
- Se disuelven 92,1 g (0,5 mol) de clorhidrato de N-beta-cloroetil-piperidina en 100 cc de agua, se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico 10 N y se extrae tres
15. veces con un total de 500 cc de éter. Se seca la fase etérea, se evapora en vacío a 25°C y se fracciona el residuo. Se obtienen 59 g (80% de la teoría) de N-beta-cloroetil-piperidina; punto de ebullición 70°C/12 mm de Hg. El destilado debe diluirse inmediatamente con un peso igual de benceno y guardarse a -15°C.
- 20.

EJEMPLO 2.

Éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin)-etílico de ácido acetil-dibencoil-glicólico.

- Se disuelven 3,1 g (0,135 g. atom) de sodio en 150
25. cc de etanol. Se adicionan a esta solución 40 g (0,134 mol) de ácido acetil-dibencoil-glicólico en 150 cc de etanol y luego se calienta la mezcla reaccional hasta ebullición. A continuación se instilan 27,5 g (0,134 mol) de 1-beta-cloroetil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina en 27,5 g de benceno y se hier-



- ve la mezcla reaccional durante 16 horas. Después del enfriamiento se separa por filtración de cloruro sódico precipitado y se evapora el filtrado. Se disuelve el residuo en 1 litro de éter, se filtra, se evapora y el residuo oleoso se
5. lleva a cristalización en 100 cc de bencina, se separa por filtración y se cristaliza de nuevo en 100 cc de bencina. Se obtienen 34 g (54,5% de la teoría) de éster beta-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 82,1°C.
10. La 1-(beta-cloroetil)-2,2,6,6-tetrametil-piperidina utilizada como material de partida se prepara como sigue:
Al tiempo que se refrigera con hielo se disuelven 56 g (0,4 mol) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, 20 g (0,46 mol) de óxido de etileno y 1 cc de ácido clorhídrico concentrado en 10 cc de metanol y luego se calienta en una autoclave de vidrio durante 4 horas a 100°C. Después de enfriar la
15. mezcla reaccional ésta se evapora. Se obtienen 60 g. de 1-(beta-hidroxi-etil)-2,2,6,6-tetrametil-piperidina; punto de fusión 96-97°C.
20. Se disuelve el producto así obtenido en 150 cc de benceno y, mientras se refrigera con hielo, se instila una mezcla de 75 cc de cloruro de tionilo y 150 cc de benceno. A continuación se hierve la mezcla reaccional durante 3 horas y, después de enfriamiento, se separa por filtración con
25. succión el clorhidrato. Se obtienen así 60 g de clorhidrato de 1-(beta-cloro-etil)-2,2,6,6-tetrametil-piperidina (punto de fusión 210-212°C) que se convierte en la forma usual, utilizando una solución acuosa de hidróxido sódico, en la base libre; punto de ebullición 111°C (véase R.B. Moffett y B.D.



Aspergren. J.A.C.S., 82, 1612/1960).

De modo análogo se obtienen los compuestos siguientes mediante la reacción de la sal sódica de ácido acetil-dibencil-glicólico con:

5. cloruro de beta-dimetilaminoetilo;
éster beta-dimetilaminoetílico de ácido acetil-dibencil-glicólico,
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 144-145°C;
10. cloruro de beta-dietilaminoetilo;
éster beta-dietilaminoetílico de ácido acetil-dibencil-glicólico
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 136°C.;
15. cloruro de beta-dimetilaminopropilo:
éster beta-dimetilaminopropílico de ácido acetil-dibencil-glicólico,
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 154-155°C;
20. cloruro de gamma-dimetilaminopropilo:
éster gamma-dimetilaminopropílico de ácido acetil-dibencil-glicólico,
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 125-127°C.;
25. cloruro de beta-pirrolidinoetilo:
éster beta-pirrolidinoetílico de ácido acetil-dibencil-glicólico
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 180-180,5°C.



- Cloruro de beta-morfolinoetilo:
éster beta-morfolinoetilico de ácido acetil-dibencil-
-glicólico
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aisla
5. en forma de oxalato; punto de fusión 112,5 - 113°C;
1-piperidin-2-cloropropano:
éster beta-piperidin-isopropílico de ácido acetil-diben-
cil-glicólico
que, después de la reacción con ácido naftalen-1,5-disul-
fónico, se aisla en forma del hemi-naftalen-1,5-disulfonato;
10. punto de fusión 190,8°C;
2-piperidin-1-cloropropano:
éster beta-piperidinopropílico de ácido acetil-dibencil-
-glicólico
15. que, después de reacción con ácido naftalen-1,5-disulfónico
se aisla en forma del hemi-naftalen-1,5-disulfonato;
punto de fusión 189,2°C.
cloruro de gamma-piperidin-propilo:
éster gamma-piperidinopropílico de ácido acetil-diben-
20. cil-glicólico,
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aisla en
forma de oxalato; punto de fusión 156°C.;
cloruro beta-(2-metil-piperidino)-etilico:
éster beta-(2-metil-piperidino)-etilico de ácido
25. acetil-dibencil-glicólico,
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aisla
en forma de oxalato; punto de fusión 117°C;
cloruro de beta-(3-metil-piperidino)-etilo:
éster beta-(3-metil-piperidino)-etilico de ácido



acetil-dibencil-glicólico,

que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 104-105°C.;

cloruro de beta-(4-metil-piperidino)-etilo:

5. éster beta-(4-metil-piperidino)etílico de ácido acetil-
-dibencil-glicólico,

que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma del oxalato; punto de fusión 158°C.

10. El cloruro de beta-(4-metil-piperidino)-etílico utilizado como material de partida se prepara del modo siguiente:

15. Al tiempo que se agita, se instilan 56,3 g (0,7 mol) (47 cc) de clorhidrina de etileno a 138,9 g (1,4 mol) de 4-metil-piperidina. Después de hervir la mezcla reaccional durante 3 horas se la enfría, se agita varias veces con un total de 1,5 litros de éter, se separa por filtración el clorhidrato de 4-metil-piperidina precipitado y se evapora el residuo, fraccionándose a continuación en vacío el residuo obtenido. Se obtienen 91,7 g (0,63 mol) de 4-metil-piperidinoe-

20. tanol. Este se disuelve en 500 cc de benceno anhidro y, mientras se agita, se mezcla con una solución de 151,2 g (1,26 mol) de cloruro de tionilo en 100 cc de benceno anhidro de modo que la temperatura de la mezcla quede comprendida entre 25 y 30°C. Después de hervir durante 30 minutos más, se separa por filtración con succión el clorhidrato (punto de fusión 142-144°C) y se lava con éter. Rendimiento 123 g (98,5% de la teoría).

25.

Se disuelven 40 g (0,2 mol) de clorhidrato de cloruro beta-4-metil-piperidinoetílico en 100 cc de agua, se hace



- alcalina la solución con solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae varias veces con un total de 1 litro de éter. Se seca la fase etérea y se evapora, obteniéndose luego el residuo destilado. Se obtienen 26,7 g (83% de la teoría) de cloruro de beta-4-metil-piperidinoetil; punto de ebullición 75-76°C/12 mm de Hg., cloruro beta-(2,6-dimetil-piperidino)-etilico:
5. éster beta-(2,6-dimetilpiperidino)-etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico,
que, después de la reacción con ácido oxálico, se aísla en forma de oxalato; punto de fusión 115-116°C.
10. EJEMPLO 3.
Oxalato de éster beta-(4-fenil-piperidino)-etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico
15. Se instilan 13,5 g (0,067 mol) de cloruro beta-(4-fenil-piperidino)-etilico en 20 cc de etanol a una solución de 20 g (0,067 mol) de sal sódica de ácido acetil-dibencil-glicólico en 140 cc de etanol, luego se hierve la mezcla reaccional durante 16 horas, se filtra y se evapora el filtrado. Se disuelve el residuo en 200 cc de éter, se precipita el oxalato mediante la adición de una solución etérea saturada y seca de ácido oxálico y luego se cristaliza el oxalato dos veces en 500 cc cada vez de etanol. Se obtienen 22,6 g (60% de la teoría) de oxalato de éster beta-(4-fenil-piperidino)-etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 146°C.
20. Se disuelve el residuo en 200 cc de éter, se precipita el oxalato mediante la adición de una solución etérea saturada y seca de ácido oxálico y luego se cristaliza el oxalato dos veces en 500 cc cada vez de etanol. Se obtienen 22,6 g (60% de la teoría) de oxalato de éster beta-(4-fenil-piperidino)-etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 146°C.
25. Se disuelve el residuo en 200 cc de éter, se precipita el oxalato mediante la adición de una solución etérea saturada y seca de ácido oxálico y luego se cristaliza el oxalato dos veces en 500 cc cada vez de etanol. Se obtienen 22,6 g (60% de la teoría) de oxalato de éster beta-(4-fenil-piperidino)-etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 146°C.

El cloruro de beta-(4-fenil-piperidino)-etil utilizado como material de partida se prepara como sigue:

Se calientan durante 5 horas, a una temperatura al-



- rededor de 120° C, 75 g (0,46 mol) de beta-4-fenilpiperidina con 38 g (0,46 mol) de 2-cloroetanol. Después de enfriar se disuelve la mezcla reaccional en 500 cc de agua, se alcaliniza con carbonato potásico, se extrae con 1 litro de éter,
5. se seca, se evapora y se destila el residuo en alto vacío. Se obtienen 55 g (61% de la teoría) de beta-(4-fenil-piperidino)-etanol (punto de ebullición 155°C/0,2 mm de Hg.), que se disuelve en 500 cc de cloroformo. Luego se precipita el clorhidrato correspondiente mediante la adición de cloruro
10. de hidrógeno seco, y se le adicionan 50 cc de cloruro de tionilo, después de lo cual se calienta la mezcla reaccional bajo reflujo durante 5 horas y luego se enfría. Se separa por filtración el producto precipitado, se disuelve en 300 cc de agua y se alcaliniza con solución de hidróxido sódico acuosa
15. 10N. Se extrae la base precipitada con 500 cc de éter, se seca y se evapora. Se obtienen 45 g (75% de la teoría) de cloruro beta-(4-fenil-piperidino)-etílico.

EJEMPLO 4.

20. Oxalato de éster beta-(4,4-pentametilen-piperidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico.

- Se disuelven 2,02 g (0,088 g. atom) en 50 cc de etanol absoluto y se le adicionan 26,3 g (0,088 mol) de ácido acetil-dibencil-glicólico disueltos en 50 cc de etanol absoluto y, al tiempo que se agita y hierve, se instila una
25. solución bencénica al 50% conteniendo 19 g (0,088 mol) de cloruro de beta-(4,4-pentametilen-piperidino)-etílo. Se enfría la mezcla reaccional, después de hervir durante 4 horas, se separa por filtración el cloruro sódico precipitado, se evapora el filtrado y se recoge el residuo en 500 cc de éter



seco, se filtra y mezcla con una solución etérea seca y saturada de ácido oxálico hasta que se completa la precipitación de la sal. Se separa por filtración el oxalato y se cristaliza dos veces con 600 cc, cada vez, de etanol/acetato de etilo (1:5). Se obtienen 20 g. (40% de la teoría) de oxalato de éster beta-(4,4-pentametilen-piperidino)etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 163,3°C.

El cloruro de beta-(4,4-pentametilen-piperidino)-etílico, utilizado como material de partida, se prepara del modo siguiente:

10...

50 g (0,25 mol) de ácido ciclohexan-diacético, 15 g (0,25 mol) de aminoetanol y una punta de espátula de acetato de piperidina se hierven durante unas 8 horas en 500 cc de xileno, bajo un separador de agua, hasta que se separan 9 cc de agua. Después de la evaporación del disolvente se fracciona el residuo en alto vacío. Se obtienen 45 g (70% de la teoría) de beta,beta-pentametilen-N-(beta-hidroxietyl)-glutarimida; punto de ebullición 162-165°C/0,5 mm de Hg.

15.

20.

Al tiempo que se agita y bajo atmósfera de nitrógeno se instila una mezcla de 240 cc (0,83 mol) de una solución al 70% de dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato sódico en benceno con 150 cc de benceno absoluto a una solución de 52 g (0,23 mol) de beta,beta-pentametilen-N-(beta-hidroxietyl)-glutarimida en 500 cc de benceno anhidro, de modo que la temperatura interna de la mezcla reaccional no exceda de 30°C.

25.

Después de hervir la mezcla reaccional durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno se enfría hasta la temperatura de congelación, se mezcla muy cuidadosamente con unos 200 cc de agua, se separa por filtración el hidróxido de aluminio, se seca y



evapora el filtrado y se fracciona el residuo en vacío. Se obtienen 29,7 g. (65% de la teoría) de beta-(4,4-pentametilén-piperidino)-etanol; punto de ebullición 156-160°C.

Se disuelven 29,5 g (0,15 mol) de beta-(4,4-penta-

5. metilén-piperidino)-etanol en 100 cc de cloroformo saturado con cloruro de hidrógeno, se le adicionan 90 cc de cloruro de tionilo y se hierve la mezcla reaccional durante 3 horas. Después de evaporar unos dos tercios de la mezcla reaccional se adicionan 200 cc de tetracloruro de carbono. Se agita a
10. continuación la mezcla durante 30 minutos y se separan por destilación unos dos tercios del disolvente. Se repite esta operación, se separa por filtración el disolvente y se agita el residuo durante 1 hora en 200 cc de éter. Se suspende el clorhidrato bruto (23 g.) (punto de fusión 262,5°C) en
15. 100 cc de agua, se adiciona solución acuosa de hidróxido sódico 0,1N hasta que se vuelve fuertemente alcalina y se extrae la mezcla varias veces con un total de 500 cc de éter. Después de secar y evaporar los extractos etéreos combinados se obtienen 19 g (19% de la teoría) de cloruro de beta-
20. -(4,4-pentametilén-piperidino)-etilo. Para almacenar la base ésta puede diluirse con una cantidad igual en peso de benceno y se mantiene a -15°C.

EJEMPLO 5.

Metobromuro de éster beta-piperidinoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico.

25. Se dejan reposar durante 20 horas en 50 cc de nitrometano 9,5 g (0,02 mol) de éster beta-piperidin-etílico (véase el ejemplo 1), 20 g. (0,2 mol) de bromuro de metilo y una punta de espátula de yoduro potásico. Después de la evaporación en vacío se recrystaliza el residuo en 250 cc



de una mezcla de etanol/acetato de etilo (1:9). Se obtienen 7,4 g (74% de la teoría) de metabromuro de éster beta-piperidinoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 206-207°C.

5. EJEMPLO 6.

Clorhidrato de éster beta-hexametileniminoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico.

10. De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con N-beta-cloroetil-hexametilenimina, se obtiene clorhidrato de éster beta-hexametileniminoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 153-154°C.

EJEMPLO 7.

Metabromuro de éster beta-hexametileniminoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico.

15. De modo análogo al descrito en el ejemplo 5, haciendo reaccionar la base libre descrita en el ejemplo 6 con bromuro de metilo, en nitrometano, se obtiene metabromuro de éster beta-hexametileniminoetilico de ácido acetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 198,5°C.

EJEMPLO 8.

Oxalato de éster beta-dimetilaminoetilico de ácido propionil-dibencil-glicólico

25. Se disuelven 1,5 g (0,065 g átomo) de sodio en 50 cc de etanol absoluto, se mezcla con 20,4 g. (0,065 mol) de ácido propionil-dibencil-glicólico en 50 cc de etanol absoluto y se adicionan 7,03 g (0,065 mol) de cloruro de beta-dimetilaminoetilo en solución bencénica. Después de hervir durante 8 horas, se enfría la mezcla reaccional, se separa por filtración del cloruro sódico precipitado y se evapora



el filtrado. Se recoge el residuo en éter y, después de tratamiento con carbón, se mezcla con una solución etérea seca y saturada de ácido oxálico hasta que se completa la predipitación. Se separa por filtración el oxalato y se cristaliza dos veces en 250 cc cada vez de isopropanol. Se obtienen 8,8 g (28,5 % de la teoría) de oxalato de éster beta-dimetilaminobético de ácido propionil-dibencil-glicólico; punto de fusión 137-138°C.

10. El ácido propionil-dibencil-glicólico utilizado como material de partida se prepara del modo siguiente:

Se hierven, durante 4 horas, 51,2 g (0,2 mol) de ácido dibencil-glicólico con 52 g (0,4 mol) de anhídrido de ácido propiónico. Después se separa por destilación el exceso de anhídrido de ácido propiónico y el ácido propiónico formado en un baño de vapor en vacío, se disuelve el residuo en 50 cc de alcohol y se vierte en 800 cc de solución amónica diluida (1:1), al tiempo que se agita. Después de reposar durante unas 2 horas se filtra la mezcla y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico mientras se refrigera. Se extrae con un total de unos 500 cc de éter el ácido oleoso que precipita y luego se evapora el éter. El producto oleoso que queda (24 g.; 38,5% de la teoría) se utiliza, sin elaboración ulterior, para la reacción subsiguiente. Sin embargo, mediante tratamiento repetido con hexano el ácido propionil-dibencil-glicólico oleoso puede cristalizarse; punto de fusión alrededor de 80°C.

De modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

Oxalato de éster beta-dietilaminoético de ácido



- propionil-dibencil-glicólico; punto de fusión 123,5 - 125°C.;
oxalato de éster beta-pirrolidinoetílico de ácido
propionil-dibencil-glicólico; punto de fusión 181-182°C.;
oxalato de éster beta-piperidinoetílico de ácido
5. propionil-dibencil-glicólico; punto de fusión 163,5-164,5°C.
oxalato de éster beta-morfolinoetílico de ácido
propionil-dibencil-glicólico; punto de fusión 134-135°C;
oxalato de éster beta-dimetilaminopropílico de
ácido propionil-dibencil-glicólico; punto de fusión
10. 148-149°C.

EJEMPLO 9.

Clorhidrato de éster beta-piperidinoetílico de ácido
isobutiril-dibencil-glicólico

- Se disuelven 30 g (0,095 mol) de ácido isobutiril-
-dibencil-glicólico en 150 cc de etanol y se adiciona a una
15. solución de 2,3 g. (0,1 g. atom) de sodio en 150 cc de etanol.
A continuación se adicionan 13 g (0,095 mol) de beta-cloroetil-
-piperidina en 13 g de benceno y se hierve la mezcla reac-
cional durante 8 horas. Después de enfriar, se separa por
20. filtración el cloruro sódico precipitado, se evapora el fil-
trado y se recoge el residuo en 200 cc de acetato de etilo,
se mezcla con cloruro de hidrógeno-acetato de etilo saturado
hasta la precipitación completa de la sal y luego se separa
por filtración el clorhidrato y se cristaliza tres veces en
25. 250 cc, cada vez, de una mezcla de acetona/acetato de etilo
(1:5). Se obtienen 11,6 g (24% de la teoría) de clorhidrato
de éster beta-piperidinoetílico de ácido isobutiril-diben-
cil-glicólico; punto de fusión 139-140°C.

El ácido isobutiril-dibencil-glicólico utilizado



como material de partida se prepara del modo siguiente:

- Se disuelven 25,6 g (0,1 mol) de ácido dibencil-glicólico en 8 g (0,1 mol) de piridina y se instilan, mientras se hierve, 10 g. (0, 1 mol) de cloruro de ácido isobutírico en 30 cc de benceno anhidro. Después de hervir durante 10 horas la mezcla reaccional se separa por filtración el clorhidrato de piridina precipitado, se evapora el filtrado y se trata de nuevo el residuo bruto. Se obtienen 30 g (80% de la teoría) de ácido isobutil-dibencil-glicólico; punto de fusión 75°C.

De modo análogo, haciendo reaccionar ácido dibencil-glicólico con

- a) cloruro de pivaloilo
 - b) cloruro de beta-piperidinoetilo
15. se obtiene oxalato de éster beta-piperidin-etílico de ácido pivaloil-dibencil-glicólico; punto de fusión 158-159°C.;
- a) cloruro de metoxiacetilo
 - b) cloruro de beta-piperidinoetilo
20. se obtiene clorhidrato de éster beta-piperidinoetílico de ácido metoxiacetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 95-96°C.;
- a) cloruro de fenilacetilo
 - b) cloruro de beta-piperidinoetilo
- se obtiene clorhidrato de éster(beta-piperidinoetilo) de ácido fenilacetil-dibencil-glicólico; punto de fusión 129-130°C.

EJEMPLO 10.

Clorhidrato de (beta-piperidino-etil)-éster de ácido acetil-o,o'-diclorodibencil-glicólico.



- Se adiciona una solución de 1,7 g (0,7 g. atom) de sodio en 70 cc de etanol a una solución de 25 g. (0,07 mol) de ácido acetil-o,o'-diclorodibencil-glicólico. Se calienta la mezcla reacción hasta ebullición y se mezcla lentamente con una solución de 10,5 g de cloruro de beta-piperidinoetilo en 10,5 g de benceno. Se hierve la mezcla durante 16 horas, se evapora y se disuelve el residuo en 500 cc de éter. Se separa por filtración la sal precipitada mediante la adición de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo saturado y se recristaliza dos veces con 1,5 litro cada vez de acetato de etilo. Se obtienen 11,5 g (32% de la teoría) de clorhidrato de (beta-piperidinoetil)-éster de ácido acetil-o,o'-diclorodibencilglicólico; punto de fusión 180,9°C.
- 5.
- 10.

- El ácido acetil-o,o'-diclorodibencil-glicólico utilizado como material de partida se prepara del modo siguiente:
- 15.

- Se instilan lentamente 146 g. (1 mol) de éster dietílico de ácido oxálico, disueltos en 1,2 litros de éter seco, a una solución Grignard preparada a partir de 73 g. (3 g. atom) de magnesio y 480 g. (3 mol) de cloruro o-clorobencílico en 600 cc de éter seco y se hierve la mezcla reaccional durante 16 horas. Al tiempo que se enfría con hielo se descompone la mezcla con 1 litro de ácido clorhídrico al 10% y se separa la fase etérea, se lava con 1 litro de solución de bicarbonato sódico al 10%, se evapora y se hierve el residuo durante 2 horas en 2,5 litros de solución de hidróxido potásico metanólico al 10%. Después de evaporación, se disuelve el residuo obtenido en 3 litros de agua, se extrae dos veces con 500 cc, cada vez, de éter, se acidifica fuertemente con
- 20.
- 25.



ácido clorhídrico concentrado y luego se separa por filtración el ácido y se recristaliza en 2 litros de tolueno. Se obtienen 130 g (40% de la teoría) de ácido o,o'-diclorodibencil-glicólico; punto de fusión 165-166°C.

5. 110 g. (0,3 mol) del ácido o,o'-diclorodibencil-glicólico así obtenido y 33 g. (0,33 mol) de trietilamina se mezclan, mediante instilación, en 2 litros de benceno hirviendo seco, con 24 cc (0,33 mol) de cloruro de acetilo, se hierve durante 16 horas, se enfría, se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina, se evapora el filtrado y se agita el residuo con 500 cc de una mezcla de éter/bencina, se filtra y se seca. Se obtienen 90 g. (81.7% de la teoría) de ácido acetil-o,o'-diclorodibencil-glicólico; punto de fusión 165°C.
- 10.

15. De modo análogo se obtiene clorhidrato de éster beta-(2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etílico de ácido acetil-o,o'-diclorodibencilglicólico (punto de fusión 181,7°C) haciendo reaccionar ácido acetil-o,o'-diclorodibencil-glicólico con cloruro beta- (2,2,6,6-tetrametil-piperidino)-etílico.

20. De modo análogo se obtiene clorhidrato de éster beta-hexametileniminoetílico de ácido acetil-o,o'-diclorodibencilglicólico (punto de fusión 135,8°C) haciendo reaccionar ácido acetil-o,o'-diclorodibencilglicólico y cloruro de beta-hexametilenimino-etilo.
- 25.

De modo análogo se obtienen los compuestos siguientes:

Clorhidrato de éster beta-piperidinoetílico de ácido acetil-di-(o-xilil)-glicólico; punto de fusión 184,4°C.;



clorhidrato de éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etílico de ácido acetil-di-(o-xilil)-glicólico, haciendo reaccionar ácido acetil-di-(o-xilil)-glicólico con cloruro beta,2,2,6,6-tetrametilpiperidinoetílico;

5. éster beta-piperidinoetílico de ácido acetil-di-(m-xilil)-glicólico, haciendo reaccionar ácido acetil-di-(m-xilil)-glicólico con cloruro de beta-piperidinoetílo;

10. éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etílico de ácido acetil-di-(m-xilil)-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-di-(m-xilil)-glicólico con cloruro de beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etílo;

15. éster beta-piperidinoetílico de ácido acetil-di-(p-xilil)-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-di-(p-xilil)-glicólico con cloruro beta-piperidinoetílico;

éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)etílico de ácido acetil-di-(p-xilil)-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-di-(p-xilil)-glicólico con cloruro de beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)etílo.

20. Los ácidos di-xilil-glicólicos utilizados como materiales de partida se preparan mediante la reacción de Grignard de oxalato de dietilo con cloruros de xilil-magnesio. En calidad de productos intermedios se obtiene ácido di-(o-xilil)-glicólico (punto de fusión 99,2°C.), ácido acetil-di-(o-xilil)-glicólico (punto de fusión 106-107°C.), ácido di-(p-xilil)-glicólico (punto de fusión 136-137°C.), ácido acetil-di-(p-xilil)-glicólico (vítreo, no cristalino, así como los m-análogos.

De modo análogo pueden prepararse también los



compuestos siguientes:

- éster beta-piperidinoetílico de ácido acetil-
-p,p'-dimetoxidibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido
acetil-p,p'-dimetoxidibencilglicólico con cloruro de beta-
5. -piperidinoétilo;
- éster beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etílico
de ácido acetil-p,p'-dimetoxidibencil-glicólico haciendo
reaccionar ácido acetil-p,p'-dimetoxidibencil-glicólico
con cloruro beta-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-etílico;
10. éster beta-(4-metilpiperacino-1)-etílico de ácido
acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-
-dibencil-glicólico con cloruro de beta-(4-metilpiperacino-
-1)-étilo;
- éster beta-(4-bencilpiperacino-1)-etílico de ácido
15. acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-
-dibencil-glicólico con cloruro beta-(4-bencil-piperacino-1)-
-etílico;
- éster beta-(4-fenil-piperacino-1)-etílico de ácido
acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-
20. -dibencil-glicólico con cloruro de beta-(4-fenil-piperaci-
no-1)-étilo;
- éster beta-piperidinoetílico de ácido acetil-
-p,p'-dietoxidibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido
acetil-p,p'-dietoxidibencilglicólico con cloruro beta-
25. -piperidinoetílico;
- éster beta(1,2,5,6-tetrahidro-gamma-picólilo)-
-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaco-
cionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(1,
2,5,6-tetrahidro-gamma-picólilo)-etílico;



éster beta-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-etílico;

5. éster beta-(2,2,4,4-tetrametil-acetidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(2,2,4,4-tetrametilacetidino)-etílico;
10. éster beta-(2,2,5,5-tetrametil-pirrolidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(2,2,5,5-tetrametilpirrolidino)-etílico;
15. éster beta-(2,2,5,5-tetrametil-delta^{3,4}-pirrolino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(2,2,5,5-tetrametil-delta^{3,4}-pirrolino)-etílico;
20. éster beta-(4,4-dimetilpiperidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(4,4-dimetilpiperidino)-etílico;
25. éster beta-(3,3,5,5-tetrametilpiperidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(3,3,5,5-tetrametilpiperidino)-etílico;
- éster beta-(2,2,6,6-tetraetil-piperidino)-etílico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(2,2,6,6-tetraetilpiperidino)-etílico;
- éster beta-(2,2,4,4-bis-tetrametilenpiperidino)-



-etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(2,2,4,4-bis-tetrametilen-piperidino)-etilico;

éster beta-(2,2,4,4-bis-pentametileno-piperidino)-

5. -etilico de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(2,2,4,4-bis-pentametileno-piperidino)-etilico;

éster beta-(3-aza-biciclo[3.2.2]nonano)-etilico

10. de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(3-azabicyclo[3.2.2]nonano)-etilico;

éster beta-(4,4-tetrametileno-piperidino)-etilico

15. de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(4,4-tetrametileno-piperidino)-etilico;

éster beta-(4,4-hexametileno-piperidino)-etilico

de ácido acetil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar ácido acetil-dibencil-glicólico con cloruro beta-(4,4-hexametileno-piperidino)-etilico;

20. éster beta-piperidinoetilico de ácido formil-dibencil-glicólico haciendo reaccionar cloruro beta-piperidino-etilico con ácido formil-dibencil-glicólico.

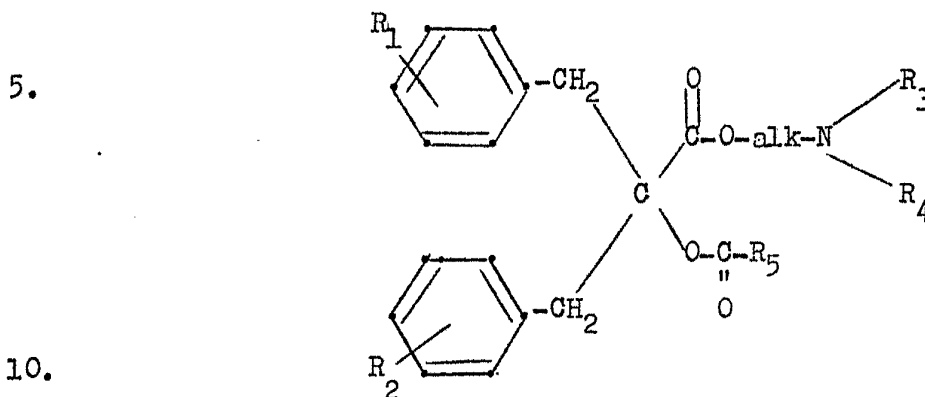
= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 23 62 708.9 del 17 de Diciembre de 1973



1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido dibencilglicólico de la fórmula general



en la que

- 15.
- 20.
- 25.
- R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o de halógeno o radicales alquílicos o alcofílicos conteniendo 3 átomos de carbono a lo sumo,
- R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, son radicales alquílicos conteniendo 3 átomos de carbono a lo sumo, o bien
- R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, pueden formar también un anillo mono-, bi- e tricíclico saturado o insaturado conteniendo de 3 a 17 átomos de carbono que puede contener, en el sistema de anillo, un grupo imínico o un átomo de oxígeno adicional y que puede estar substituido por un radical fenílico o bencílico o por uno o más radicales alquílicos conteniendo 4 átomos de



carbono a lo sumo,

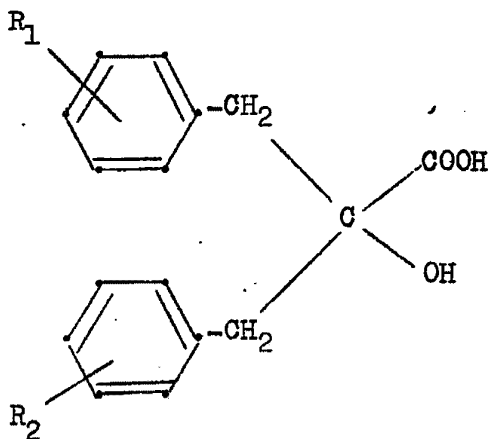
R₅ es un átomo de hidrógeno o un radical alquílico o alcoílico conteniendo 5 átomos de carbono a lo sumo o un radical bencílico y

5. alk es un radical alquilidénico ramificado o lineal conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono,

y sus sales amónicas de alquilo inferior cuaternarias, así como las sales farmacológicamente compatibles respectivas con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque, en cualquier orden, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general:

10.

15.



20.

en la que

R₁ y R₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

o un derivado reactivo respectivo, con

25.

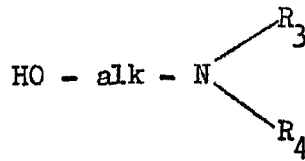
a) un compuesto de la fórmula general HOOC.R₅, en donde R₅ tiene el mismo significado que el indicado en la reivindicación 1, o con un derivado reactivo

432744



respectivo, y con

b) un compuesto de la fórmula general:



5.

en donde

R₃, R₄ y alk tienen el significado expuesto antes, o con un derivado reactivo respectivo.

10.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto resultante se hace reaccionar con un cuaternizador apropiado.

15.

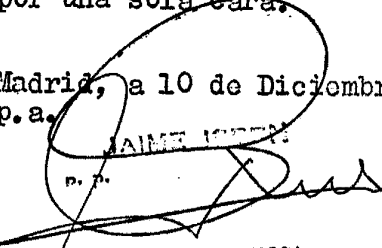
3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto resultante se hace reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico para obtener una sal de adición de ácido.

4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido dibencilglicólico.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y escrita a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Diciembre de 1974
p.a.


 p. a.
 Firmado: JOSE L. MCGA