



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 735**

51 Int. Cl.:
C08G 65/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05811995 .9**
96 Fecha de presentación : **25.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1824901**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilen-glicoles) puros.**

30 Prioridad: **10.12.2004 DE 10 2004 059 489**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Clariant Produkte (Deutschland) GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Pöllmann, Klaus;**
Strasser, Anton;
Vybiral, Reinhard y
Wagner, Rainer

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 314 735 T3

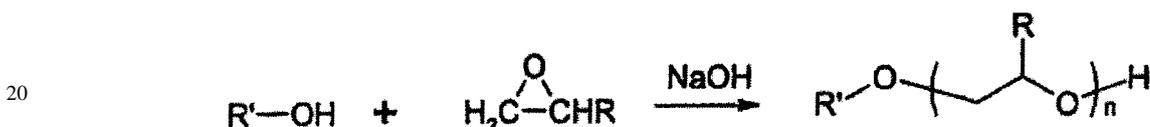
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilen-glicoles)puros.

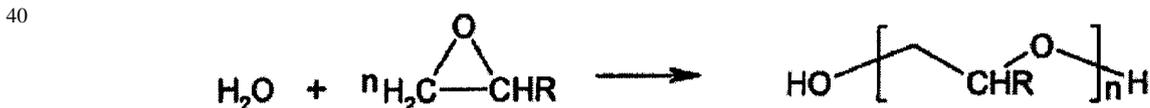
5 El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) de alto peso molecular, por medio del cual estos productos se pueden preparar con unas masas moleculares muy altas, esencialmente exentos de impurezas de poli(alquilenglicoles) con funcionalidad de dihidroxi.

10 Los poli(alquilenglicoles) se preparan, por lo general, mediante una polimerización aniónica, con apertura de los anillos, de epóxidos (óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno) con ciertos alcoholes como agentes iniciadores de acuerdo con la siguiente ecuación de reacción (véase la Encyclopedia of Polymer Science and Engineering [Enciclopedia de la ciencia de polímeros e ingeniería], Wiley + Sons, tomo 2, página 1). Como especie química reactiva actúa en este caso un anión de alcoholato, que resulta mediante una reacción del alcohol iniciador con bases. Con $R'-OH =$ metanol y con hidróxido de sodio como catalizador de carácter básico, resultan de esta manera, p.ej., α -metoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles):



25 Los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) de alto peso molecular, que tienen unos grupos α -alcoxi cortos (de C_1 - C_4 , de manera preferida de C_1 , es decir que $R'-OH =$ metanol), se emplean en una gran extensión para la preparación de agentes dispersivos y de agentes mejoradores de la fluidez basados en poli(alquilenglicoles). En este caso, a partir de los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) se prepara, en una primera etapa, mediante esterificación con un ácido carboxílico insaturado, tal como p.ej. ácido metacrílico, un macromonómero copolimerizable, que se copolimeriza ulteriormente con un gran número de monómeros posibles para dar el agente dispersivo/mejorador de la fluidez polimérico resultante (véanse el documento de solicitud de patente internacional WO-00/012.577 y el documento de solicitud de patente europea EP-A-0.884.290).

35 En el caso de la utilización de los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) para la preparación de agentes dispersivos poliméricos se manifiesta como problemático su contenido de α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles) impurificadores, que resultan, de acuerdo con la siguiente ecuación como reacción secundaria, en el caso de la preparación de α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) de acuerdo con la ecuación 1 (J.M. Harris, Polyethylene Glycol Chemistry (Química de los poli(etilenglicoles)), Plenum Press, página 2), puesto que estos α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles), en el caso de la esterificación con ácidos carboxílicos insaturados, forman unos diésteres que actúan reticulando:



45 Asimismo, los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) sirven como reactivos para la denominada PEG-ilación de agentes farmacéuticos proteínicos, a fin de aumentar su período de tiempo de semidesintegración en un suero, o de reprimir una reacción inmunológica (Veronese y colaboradores, páginas 127 y siguientes en J. M. Harris, Polyethylene Glycol Chemistry, Plenum Press, 1992). Para ello, se activan los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) por medio de ciertos grupos reactivos y se acoplan con proteínas. También perturban, en este caso, los α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles), que se han formado de acuerdo con la ecuación 2, puesto que ellos, en el caso de la reacción de activación, forman unos poli(alquilenglicoles) di-activados en α, Ω , que conducen a una reticulación y a una insolubilidad de las proteínas PEG-iladas (véase el documento de solicitud de patente de los Estados Unidos de América US 1992-936.416).

55 Por una vía analítica, se pueden detectar los α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles), que se han formado como impurezas, por el hecho de que su masa molecular es manifiestamente más alta que la de los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles). Esto se debe a que, en el caso de la polimerización aniónica de los epóxidos, cada grupo OH reactivo crece con igual velocidad de reacción. La constitución de la masa molecular, para los α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles), a causa de los 2 grupos OH reactivos, situados en los extremos, se efectúa, por lo tanto, de un modo doble de rápido que en el caso de los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles), que sólo tienen un grupo extremo reactivo. Como consecuencia de ello, las impurezas de α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles) en α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) se pueden determinar mediante un análisis por GPC (cromatografía de penetrabilidad en gel) con ayuda de las relaciones de las áreas de superficie de los picos de la impureza de alto peso molecular y de los picos de los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles). Los análisis mediante GPC de ciertos α -metoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) disponibles comercialmente (Selisko, Delgado, Fisher en Journal of Chromatography 641, 1993, 71-79) han determinado hasta un 22,9% de un α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicol) con una masa molecular de 9.280 en un α -metoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicol) con una masa molecular de 5.970 g/mol.

ES 2 314 735 T3

Usualmente, los α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) con grupos α -alcoxi cortos (alcoxi de C₁-C₄) se preparan mediante una alcoxilación catalizada en condiciones básicas de un alcohol de C₁-C₄ utilizado como alcohol iniciador (R'-OH), tal como p.ej. metanol o etanol, que tiene una baja presión de vapor y un bajo punto de ebullición. Como catalizador de carácter básico se emplean en este caso unos hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos (MOH) (documento EP 0.884.290 A2), que, a partir del alcohol alcoxlado, de acuerdo con la siguiente ecuación, forman el correspondiente alcoholato:



Por desgracia, en este caso resulta como producto secundario agua, que en el caso de la reacción con los epóxidos forma las impurezas indeseadas, a saber los α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles). A causa del bajo punto de ebullición de los alcoholes de C₁-C₄ utilizados como R'-OH, no es posible eliminar sin dificultades, mediante una destilación, el agua que se ha formado, antes de la adición dosificada del epóxido. También la utilización de un alcoholato de un metal alcalino, tal como p.ej. el metanolato de sodio (véase el documento de solicitud de patente alemana DE-A-3.121.929), como catalizador de carácter básico, resuelve esta problemática tan sólo de una manera insatisfactoria, puesto el metilato de un metal alcalino, debido al proceso de preparación y a la alta higroscopicidad, nunca está totalmente exento de hidróxidos de metales alcalinos, los cuales forman de nuevo agua, de acuerdo con la ecuación anterior, en el sistema de reacción.

Por este motivo, una misión del presente invento fue la de preparar unos α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicoles) con unos grupos α -alcoxi cortos y unas masas moleculares de 1.000 - 5.000 g/mol, que estén ampliamente exentos de α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles) y que no tengan las desventajas antes mencionadas.

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 1



mediante conversión química de compuestos de la fórmula 2



en las que

R₂ significa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de C,

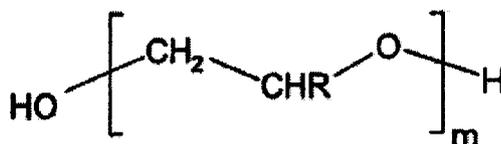
k significa un número de 1 a 10,

R significa H, CH₃ o un radical alquilo con 2 a 4 átomos de C, y

N significa un número de 200 a 800,

en cuyo caso al compuesto según la fórmula 2 se le añade un catalizador de carácter básico, a la mezcla obtenida de esta manera se le substraen el agua y la mezcla se alcoxila.

Un objeto adicional del invento es una mezcla, que contiene, junto a una cantidad mayor de un compuesto de la fórmula 1, entre 1 y 200 ppm de un compuesto de la fórmula 3



en la que R tiene el significado antes indicado, y m representa un número de 1 a 1.000.

Es esencial el hecho de que el alcohol iniciador de acuerdo con la fórmula 2 tiene un punto de ebullición más alto y una presión de vapor más baja que el agua, de tal manera que, después de la conversión química del alcohol, antes de la adición del epóxido, es posible llevar a cabo una completa eliminación del agua por destilación y una desecación. En el caso de la utilización de los alcoholes iniciadores conformes al invento, es insignificante el contenido de agua en el catalizador de carácter básico. Asimismo, carece de importancia el hecho de si como catalizador de carácter básico se emplea un alcoholato de un metal alcalino o un hidróxido de un metal alcalino, puesto que, antes de la adición del epóxido, es posible eliminar el agua por destilación desde el medio de reacción. El alcohol iniciador conforme al invento de acuerdo con la fórmula 2 debe de tener solamente unas pequeñas cantidades de impurezas con funcionalidad de di- o polihidroxi. Como cantidad pequeña se considera una cantidad de 500 ppm.

ES 2 314 735 T3

De manera preferida, el procedimiento conforme al invento se basa en las siguientes etapas:

1. El alcohol iniciador de acuerdo con la fórmula 1 se dispone previamente en el reactor de alcoxilación
2. Se añade el catalizador de carácter básico
3. La mezcla del alcohol iniciador y de la base se seca en vacío a una temperatura elevada hasta alcanzarse unos contenidos de agua lo más bajos que sean posibles;
de manera preferida, la cantidad de agua se sitúa por debajo de 500 ppm
4. El epóxido, se prefiere óxido de etileno, que debe de tener un bajo contenido de agua, preferiblemente de a lo sumo 50 ppm, se añade dosificadamente en la cantidad necesaria para alcanzar la masa molecular preestablecida mediante enfriamiento de la mezcla de reacción, de tal manera que se mantenga la temperatura de reacción preestablecida de 140°C.
5. El resultante α -alcoxi- Ω -hidroxi-poli(alquilenglicol) se neutraliza con un ácido y se determinan la masa molecular así como el contenido de α - Ω -di-hidroxi-poli(alquilenglicoles) mediante una analítica por GPC.

Los siguientes Ejemplos explican el invento más detalladamente.

Ejemplo 1

180 g del di(etilenglicol)-monometil-éter (1,5 moles), que se había purificado cuidadosamente mediante destilación y que tenía menos de 0,01% en peso de impurezas, se dispuso previamente en un reactor a presión. Después de la adición de 1 g de NaOH, se secó a 90°C en vacío hasta que se hubo alcanzado un contenido de agua de 0,01% en peso. A continuación, a una temperatura de 130°C y a una presión de aproximadamente 9 bares, se añadieron dosificadamente 4.320 g (98,2 moles) hasta alcanzarse una masa molecular, determinada por cálculo, de 3.000 g/mol de óxido de etileno, con un contenido de agua de 40 ppm. La reacción se detuvo mediante adición de ácido acético y el producto se analizó mediante una GPC. El pico principal 1, que puede ser asignado al α -metoxi- Ω -hidroxi-poli(etilenglicol), se encontraba en el caso de una masa molecular de 2.970 g/mol. Junto a éste, se pudo detectar un pico 2 en el intervalo de masas moleculares de 5.000-7.000 g/mol, que se asignó al α - Ω -di-hidroxi-poli(etilenglicol). La relación de las áreas de superficie de los picos está situada en $\text{pico 1}/\text{pico 2} = 100/1,3$.

Ejemplo 2

55,54 g del di(etilenglicol)-monometil-éter (0,463 moles), que se había purificado cuidadosamente mediante destilación y que tenía menos de 0,01% en peso de impurezas, se dispuso previamente en un reactor a presión. Después de la adición de 0,704 g de metanolato de sodio, se secó a 80°C en vacío hasta que se hubo alcanzado un contenido de agua de 0,01% en peso. A continuación, a una temperatura de 140°C y a una presión de aproximadamente 9 bares, se añadieron dosificadamente 2.486 g (56,5 moles) hasta alcanzarse una masa molecular, determinada por cálculo, de 5.490 g/mol de óxido de etileno, con un contenido de agua de 40 ppm. La reacción se detuvo mediante adición de ácido acético y el producto se analizó mediante una GPC. El pico principal 1, que puede ser asignado al α -metoxi- Ω -hidroxi-poli(etilenglicol), se encontraba en el caso de una masa molecular de 5.290 g/mol. Junto a éste, se pudo detectar un pico 2 en el intervalo de masas moleculares de 9.000-12.000 g/mol, que se asignó al α - Ω -di-hidroxi-poli(etilenglicol). La relación de las áreas de superficie de los picos estaba situada en $\text{pico 1}/\text{pico 2} = 100/1,4$.

Ejemplo de comparación 1

(De acuerdo con el documento EP 0.884.290)

32 g de metanol (1 mol), que se había purificado cuidadosamente mediante destilación y que tenía menos de 0,02% en peso de impurezas, se dispuso previamente en un reactor a presión. Después de la adición de 3,3 g de NaOH, directamente a una temperatura de 80 a 150°C y a una presión de aproximadamente 9 bares, se añadieron dosificadamente 4.968 g (56,5 moles) hasta alcanzarse una masa molecular, determinada por cálculo, de 5.000 g/mol de óxido de etileno, con un contenido de agua de 40 ppm. Una desecación de la mezcla de metanol y NaOH no era posible en este caso debido al bajo punto de ebullición del metanol. La reacción se detuvo mediante adición de ácido acético y el producto se analizó mediante una GPC. El pico principal 1, que puede ser asignado al α -metoxi- Ω -hidroxi-poli(etilenglicol), se encontraba en el caso de una masa molecular de 4.020 g/mol. Junto a éste, se pudo detectar un pico 2 en el intervalo de masas moleculares de 7.000-9.000 g/mol, que se asignó al α - Ω -di-hidroxi-poli(etilenglicol). La relación de las áreas de superficie de los picos estaba situada en $\text{pico 1}/\text{pico 2} = 100/15$.

ES 2 314 735 T3

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 1

5



mediante conversión química de compuestos de la fórmula 2

10



en las que

15

R_2 significa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de C,

k significa un número de 1 a 10,

20

R significa H, CH_3 o un radical alquilo con 2 a 4 átomos de C, y

N significa un número de 200 a 800,

25

en cuyo caso al compuesto según la fórmula 2 se le añade un catalizador de carácter básico, a la mezcla obtenida de esta manera se le substraen el agua y la mezcla se alcoxila.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el punto de ebullición del alcohol iniciador $R_2-(O-CH_2-CHR)_k-OH$ es mayor que el punto de ebullición del agua.

30

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, en el que el alcohol iniciador contiene menos de 500 ppm de compuestos con funcionalidad de di- o polihidroxi.

4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en el que como alcohol iniciador se emplea $CH_3-(OCH_2CH_2)_k-OH$.

35

5. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, antes de la adición del componente epoxídico, la mezcla del alcohol iniciador y del catalizador de carácter básico se seca por destilación hasta unos contenidos de agua menores que 500 ppm.

40

6. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las condiciones de temperatura y de presión utilizadas para la desecación se escogen de tal manera que el alcohol iniciador utilizado no entre en ebullición todavía, pero el agua se separe por destilación.

45

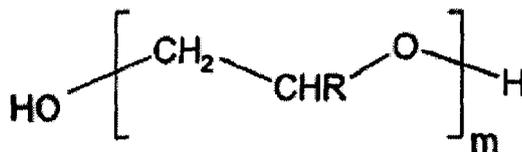
7. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el epóxido añadido tiene un contenido de agua menor que 50 ppm.

8. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el epóxido añadido es óxido de etileno.

50

9. Mezcla, que, junto a una cantidad mayor de un compuesto de la fórmula 1, tiene entre 1 y 200 ppm de un compuesto de la fórmula 3

55



60

en la que R tiene el significado antes mencionado, y m representa un número de 1 a 1.000.

65