

29



275972

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

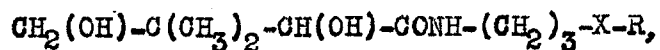
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS ETERES
Y SALES DE LOS MISMOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme, domiciliada en BASILEA,
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos éteres y sales
de los mismos y a un procedimiento para su fabricación.

Los nuevos éteres que proporciona este invento
son compuestos de la fórmula general:



5.

en que el símbolo X es un átomo de oxígeno o de
azufre y el símbolo R es un radical hidrocarburo
alifático (incluyendo cicloalifático) o aromático,
que puede contener alquilo o alcoxi o substitu-

275972 29



yentes heterocíclicos o acíclico-básicos,
y sales cuaternarias y sales ácidas de adición de los mismos.
Son útiles como agentes cosméticos y como medicamentos a
5. causa de que manifiestan actividad de ácido pentoténico en
administración peroral o percutánea. A diferencia de los
acilo-pantenoles conocidos, son muy estables, y por consi-
guiente resultan sumamente aptos para ambas aplicaciones.

Las nuevas substancias antes mencionadas poseen
excelente solubilidad en agua; los miembros más bajos son
10. miscibles con el agua en todas las proporciones, mientras
que los miembros más altos son todavía muy solubles. Resul-
tan fácilmente solubles en los disolventes orgánicos corrien-
tes (por ejemplo, el alcohol etílico, el éter, el acetato
de etilo y la acetona) y las soluciones obtenidas son suma-
15. mente aptas para aplicación percutánea (por ejemplo, prepa-
raciones cosméticas). Pueden elaborarse en forma de pre-
paraciones cosméticas (por ejemplo, lociones para el cabello,
aceites para el cabello, pomadas y preparaciones para el
cuidado de la piel) de la manera usual, empleando alcoholes
20. acuosos, aceite de parafina y substancias grasas, por ejem-
plo. También pueden incorporarse agentes aromatizantes y
otros aditivos útiles.

Las nuevas substancias antes mencionadas pueden
utilizarse también en preparaciones farmacéuticas que las
25. contengan en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte,
orgánico o inorgánico, apto para administración entérica o
parentérica (por ejemplo, con agua, gelatina, lactosa,
almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales,
gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc.). Las prepara-
30. ciones pueden elaborarse en forma sólida (por ejemplo, como

3-

275972

29



pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, como soluciones, suspensiones o emulsiones). Si precisa, pueden esterilizarse y/o contener materiales aditivos tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, sales para variar la presión osmótica y amortiguadores. Asimismo pueden contener todavía otros materiales de valor terapéutico.

5.

El radical hidrocarburo significado por R en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un radical alquilo

10.

(por ejemplo metilo, etilo y n-decilo) o un radical alqueno (por ejemplo alilo, fitilo y geranilo). El radical alquilo puede estar, por ejemplo, substituído con substituyentes acíclicos básicos, tales como dialquilamino (por ejemplo, como cuando R es el radical dimetilamino-etilo

15.

o dietilamino-etilo), o por un substituyente heterocíclico básico o no básico (como cuando R es el radical piperidino-etilo o tetrahidro-furfurilo). Un valor cicloalquilo

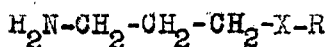
substituído por alquilo conveniente para R es mentilo. Un valor aromático útil para R es guaiacilo. El compuesto preferido es aquel en que X es un átomo de oxígeno y R es un

20.

radical etilo.

Según el procedimiento establecido por este invento, las nuevas substancias antes expuestas se fabrican haciendo reaccionar una alfa, gamma-dihidroxibeta, beta-dimetilbutirolactona racémica u ópticamente activa con una amina de la fórmula general

25.



en que los símbolos X y R tienen el significado que se ha expresado antes



y convirtiendo el éter o tioéter básico resultantes en una sal ácida de adición o una sal cuaternaria, si es preciso.

Las aminas de la fórmula general expresada en segundo lugar pueden prepararse convenientemente por adición

5. de los alcoholes o tioles apropiados a acrilonitrilo e hidrogenando el grupo ciano en el producto de adición.

La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente sin empleo de disolventes. Al mezclar los dos componentes reaccionales, la reacción se inicia de inmediato. Es ventajoso utilizar cantidades equimolares de los componentes de

10. la reacción. Después de remitir el desprendimiento inicial de calor, es aconsejable mantener la mezcla reaccional a temperatura de 40 a 80°C durante unas pocas horas. El material de partida preferido como amina es uno en que el símbolo

15. X es un átomo de oxígeno y el símbolo R es un radical etilo. Los nuevos éteres o tioéteres básicos de este invento se convierten en sus sales ácidas de adición por tratamiento con ácidos tales como los ácidos minerales, por ejemplo los ácidos halohídricos (tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico), el ácido nítrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico; o bien en sus sales cuaternarias por tratamiento

20. con agentes cuaternizantes tales como los haluros de alquilo y los sulfonatos de alquilo (por ejemplo bromuro de metilo, yoduro de etilo y sulfato de dimetilo).

25. Los nuevos éteres y tioéteres del invento, que se obtienen en rendimiento cuantitativo por el procedimiento antes expuesto, son, o bien líquidos incoloros que resultan fácilmente solubles en agua y en los disolventes orgánicos corrientes (por ejemplo alcoholes, cetonas y éter), o bien

30. sólidos cristalinos de punto de fusión bajo. Pueden purifi-



275972

carse por destilación en alto vacío, pero debe tenerse en cuenta que los compuestos ópticamente activos pueden resultar racemizados del todo o en parte por dicho procedimiento.

5. A fin de que el procedimiento de este invento pueda entenderse más claramente y llevarse a efecto con mayor facilidad, se dan los ejemplos que siguen a título de ilustración.

E J E M P L O 1.

10. A 130 g de D(-)-alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona se añaden en una sola porción, alrededor de 20°C y agitando, 89 g de 3-metoxi-propilamina. La reacción se produce de inmediato, con calentamiento espontáneo. La temperatura sube a 50°C aproximadamente y, una vez ha remitido la reacción, se mantiene la mezcla durante
15. 2 horas más al mismo nivel. El éter metílico de D(+)-alfa,gamma-dihidroxi-N-(3-metoxi-propil)-beta,beta-dimetil-butiramida que se obtiene en rendimiento cuantitativo representa un líquido incoloro, fácilmente soluble en agua y en los disolventes orgánicos corrientes (por ejemplo alcoholes, cetonas y éter dietílico); $[\alpha]_D^{20} = +28,0^\circ$ (c = 3,0075 en
20. agua). Por destilación en alto vacío, se inicia la racemización parcial.

- La 3-metoxi-propilamina se prepara por hidrogenación catalítica de 3-metoxi-propionitrilo en metanol, en presencia de amoníaco; punto de ebullición = 114° - 116°C/760 mm.
- 25.

De manera análoga se preparan:

- a base de la 3-etoxi-propilamina (punto de ebullición, 130-132°C/760 mm), el éter etílico, $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$ (c = 2,8935 en agua);
30. - a base de la 3-n-deciloxi-propilamina (punto de ebullición,

275972

29 M



145-147°C/11 mm), el éter n-decílico, $[\alpha]_D^{20} = +28,75^\circ$ (c = 3,1125 en metanol);

- a base de la 3-tetrahidrofurfuriloxi-propilamina (punto de ebullición, 100-102°C/10 mm), el éter tetrahidrofurfurílico,

5. $[\alpha]_D^{20} = +20,01^\circ$ (c = 3,135 en agua);

- y a base de la 3-(e-metoxi-fenoxi)-propilamina (punto de ebullición, 144-147°C/10 mm; punto de fusión del clorhidrato, 123-124°C), el éter guaiacólico, $[\alpha]_D^{20} = +26,29^\circ$ (c = 3,05 en metanol).

10. E J E M P L O 2.

115 g de 3-aliloxi-propilamina se mezclan con 130 g de D(-)-alfa, hidroxibeta, beta-dimetil-gamma-butirolactona con agitación. La temperatura asciende de 26°

15. a 45°C, con inicio inmediato de la reacción. Una vez remitida la reacción, se mantiene la mezcla durante 2 horas a 50°C. El éter alílico de D(+)-alfa, gamma-dihidroxi-n-3'-aliloxi-propil)-beta, beta-dimetil-butiramida es miscible con agua y con éter en todas las proporciones; $[\alpha]_D^{20} = +18,32^\circ$ (c = 3,0075 en agua).

20. La 3-aliloxi-propilamina resulta de la reducción del 3-aliloxi-propionitrilo con hidruro de litio/aluminio; punto de ebullición, 47-49°C/11 mm.

De manera análoga se preparan:

25. - a base de la 3-geraniloxi-propilamina (punto de ebullición, 138-140°C/10 mm), el éter geranílico, $[\alpha]_D^{20} = +27,5^\circ$ (c = 3,086 en metanol);

- y a base de la 3-fitiloxi-propilamina (punto de ebullición, 168-170°C/0,04 mm), el éter fitílico, $[\alpha]_D^{20} = +13,37^\circ$ (c = 3,035 en metanol).

275972

29

E J E M P L O 3.

- 130 g de D(-)-alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona se añaden en una sola porción y agitando a 119 g de 3-etiltio-propilamina. La reacción se produce inmediatamente y la temperatura se remonta de 25° a 50°C. Una vez remitida la reacción, se mantiene la mezcla a 50°C durante 3 horas todavía. El tioéter etílico de D(+)-alfa,gamma-dihidroxi-N-(3-etiltio-propil)-beta,beta-dimetil-butiramida es fácilmente soluble en agua y en los disolventes orgánicos corrientes; $[\alpha]_D^{20} = +21,85^\circ$ (c = 3,478 en agua).

La 3-etiltio-propilamina resulta de la reducción del 3-etiltio-propionitrilo con hidruro de litio/aluminio; punto de ebullición, 70-72°C/11 mm.

15. E J E M P L O 4.

- 130 g de D(-)-alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona se mezclan por agitación con 174 g de 3-(dietilamino-etoxi)-propilamina. Como la reacción se inicia de inmediato, la temperatura asciende de 25° a 50°C y, una vez ha remitido la reacción, se mantiene la mezcla a este nivel durante 2 horas todavía. El éter dietilamino-etílico es incoloro, fácilmente soluble en agua con reacción fuertemente alcalina y fácilmente soluble en los disolventes orgánicos. Con los ácidos forma sales neutras solubles; $[\alpha]_D^{20} = +20,64^\circ$ (c = 3,112 en agua) para la base; $[\alpha]_D^{20} = +17,85^\circ$ (c = 10 en agua) para el clorhidrato.

E J E M P L O 5.

- A 130 g de D(-)-alfa-hidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona se añaden en una sola porción y agitando 213,3 g de L(-)-3-mentiloxi-propilamina. La tempe-

275972



ratura se remonta inmediatamente hasta 48°C y a continuación se mantiene la mezcla a 75°C durante 2 horas por calentamiento. El producto viscoso de la reacción se disuelve en 500 cc de éter de petróleo de punto de ebullición

- 5. bajo y se deja reposar en hielo para que se complete la cristalización. El producto se separa filtrando con succión y se seca en vacío. El éter L(-)-mentílico de D(-)-alfa, gamma-dihidroxi-N-(3-mentiloxi-propil)-beta,beta-dimetil-butiramida formado funde a 52-54°C; $[\alpha]_D^{20} = -28,21^\circ$
- 10. (c = en metanol).

La L(-)-3-mentiloxi-propilamina se prepara por hidrogenación catalítica de L(-)-3-mentiloxi-propionitrilo (punto de ebullición, 161-163°C/18 mm) en presencia de amoníaco (punto de ebullición, 145-147°C/16 mm); $[\alpha]_D^{20} = -88,04^\circ$ (c = 3,1 en metanol).

15.

E J E M P L O 6.

130 g de D(-)-alfa-dihidroxi-beta,beta-dimetil-gamma-butirolactona se añaden a 146 g de 3-(dimetilamino-etoxi)-propilamina, con lo que se produce licuefacción inmediata y calentamiento. Se mantiene la mezcla a 50°C durante 2 horas más. El éter dimetilamina-etílico, incoloro y ligeramente líquido, se obtiene con rendimiento cuantitativo.

20.

A una solución de 276 g de este éter en 1000 cc de acetona se añaden 95 g de bromuro de metilo disueltos en 500 cc de acetona. La temperatura se remonta a 48°C, con lo que se separa el éter bromocolínico oleoso que se ha formado. La precipitación se termina por la adición de éter. El éter bromocolínico es incoloro y se disuelve fácilmente en agua; $[\alpha]_D^{20} = +16,25^\circ$ (c = 3,25 en agua).

25.

30.

La 3-dimetilaminoetoxi-propilamina se prepara

275972²⁹



por hidrogenación catalítica de 3-dimetilamino-etoxi-
-propionitrilo (punto de ebullición, 118°C/17 mm) en pre-
sencia de amoníaco (punto de ebullición, 93-94°C/19 mm).

Los ejemplos que siguen son una demostración de

5. la manera como las nuevas substancias de este invento pueden elaborarse en forma de preparaciones cosméticas y/o farma-
céuticas:

E J E M P L O A.

10. 1 a 5 partes en peso del éter etílico (véase el Ejemplo 1) se disuelven en 100 g de alcohol etílico o iso-
propílico acuoso al 50%, con ligero calentamiento. La mezcla se colorea y perfuma a discreción.

15. Después del enfriamiento, se completa hasta 1000 partes en volumen con la mezcla correspondiente de alcohol/agua al 50%, y se obtiene una preparación activa para el trata-
miento del cuero cabelludo y del cabello.

E J E M P L O B.

20. 1 a 5 g del éter fitílico (véase el Ejemplo 2) se disuelven con ligero calentamiento en 100 g de aceite de parafina. Se puede colorear y perfumar a discreción. A continuación se completa la solución hasta 1000 g con aceite de parafina. Se obtiene un aceite activo para el cabello, especialmente apto para el tratamiento del cuero cabelludo seco, la caspa seca y el cabello frágil.

25. E J E M P L O C.

30. 5,00 g de monoestearato de glicerina, 1,00 g de alcohol cetílico, 1,00 g de lanolina, 10,00 g de isopropil-miristal, 10,00 g de aceto-estearato, 5,00 g de cera de abejas y 20,00 g de Hostaphat KL 340 (alcohol graso etoxilado/éster fosfórico) se calientan a 60°C. Seguida-



275972

mente se introduce en la masa fundida una solución de 5,00 g del éter etílico (véase el Ejemplo 1). Con agitación, se incorporan lentamente a 50°C 918 g de agua. La emulsión puede perfumarse y colorearse a voluntad. Se obtiene así

5. un agente para el tratamiento de las manos, que resulta, particularmente apto para el tratamiento de la piel áspera, seca y agrietada.

EJEMPLO D.

10. 30,00 g de monoestearato de glicerina, 20,00 g de alcohol estearílico, 20,00 g de alcohol cetílico, 20,00 g de isopropil-miristal, 10,00 g de lanolina y 30,00 g de Hostaphat KL 340 (alcohol graso etoxilado/éster fosfórico) se funden a 60°C. A esta masa fundida se incorpora a 50°C, por agitación lenta, una solución de 5,00 g del éter

15. etílico (véase el Ejemplo 1) y 5,00 g del tioéter etílico (véase el Ejemplo 3) en 860 g de agua. Esta emulsión, que resulta particularmente apta para el tratamiento del cutis facial seco e impuro, puede colorearse y perfumarse a voluntad.

20. EJEMPLO E.

Se confecciona una pomada que contiene 4 partes por ciento de alcohol cetílico, 10 partes por ciento de lanolina y 86 partes por ciento de vaselina blanca, 75 g de esta pomada se dejan ablandar a 40°C y a continuación se

25. emulsiona en ella, por batido mecánico, una mezcla de 5 g de éter pantenol-etílico y 20 g de agua.

EJEMPLO F.

5 g de éter pantenol-etílico se mezclan con 45 g de agua. En esta mezcla se disuelven, mientras se agita a

30. 70°C, 10 g de monoestearato de polioxietilen-sorbitol

275972

29



(Mezcla A). 30 g de aceite de cacahuete hidrogenado y 10 g de glicerina se funden conjuntamente y se calientan también a 70°C (Mezcla B). Luego se combinan a 70°C las mezclas A y B y se las emulsiona. A continuación se refrigera con agitación constante hasta obtener una consistencia de pomada.

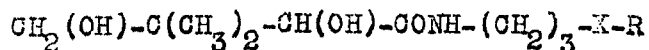


275972

NOTA

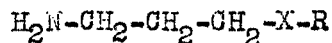
Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 3.803/61, depositada el 30 de Marzo de 1.961:

- 1. Un procedimiento para la fabricación de éteres y sales de los mismos, de la fórmula general



en que el símbolo X es un átomo de oxígeno o de azufre y el símbolo R es un radical hidrocarburo alifático o aromático, que puede contener alquilo o alcoxi o sustituyentes heterocíclicos o

- 10. aciclico-básicos, y de sales ácidas de adición y sales cuaternarias de los mismos, procedimiento que comprende el hacer reaccionar alfa,gama-dihidroxi-beta,beta-dimetil-butiro lactona raé- mica u ópticamente activa con una amina de la fórmula general:



en que los símbolos X y R tienen el significado expresado antes,

y el convertir el éter o tioéter básico resultante en una sal ácida de adición o una sal cuaternaria, si es preciso

- 20. 2. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que

275972



la amina usada como material de partida es una en que el símbolo X representa un átomo de oxígeno y el símbolo R representa el radical etilo.

5. Un procedimiento para la fabricación de nuevos éteres y sales de los mismos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de trece páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de marzo de 1.962.

10. F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

p. a.

JAIMÉ ISEÑ MIRALLES

P. P.