

Case 69056



648874

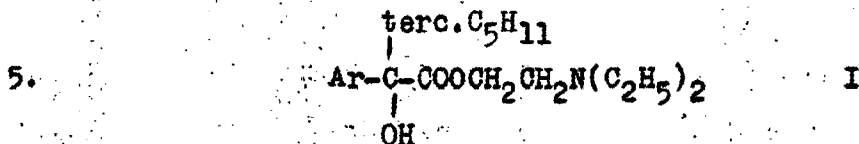
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES (2-DIETIL AMINOETÍLICOS) DE ACIDO ALFA-TERCIAMIL-FENILGLICOLICO", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, residente en DARMSTADT (Alemania)

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado, que los ésteres 2-dietilamino-etílicos del ácido alfa-terciamilfenilglicólico de la fórmula I.



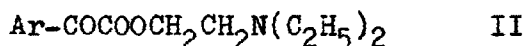
en la que

Ar significa p-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo, así como sus sales de adición de ácido y sales amónicas

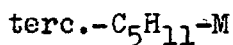


cuaternarias tolerables fisiológicamente puede utilizarse como medicamento valiosos y productos cosméticos, así como productos intermedios para la preparación de medicamentos y productos cosméticos. Por ejemplo, muestran una fuerte acción parasimpatorítica y son apropiados para inhibir la secreción de sudor.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, así como sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias tolerables fisiológicamente, que se caracteriza porque se esterifica el ácido alfa-terciamilfenilglicólico correspondiente o un derivado apropiado de este ácido para la esterificación con dietilaminoetanol o un derivado apropiado de este alcohol para la esterificación o se hace reaccionar un cetoéster de la fórmula II



con un compuesto organometálico de la fórmula III



en la que

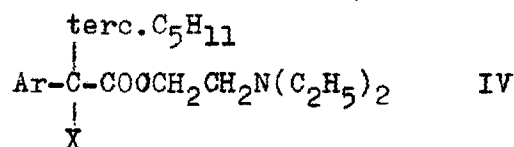
M significa un átomo de litio o el grupo MgX y

X significa Cl, Br o J

o se hace reaccionar un éster 2-dietilaminoetílico del ácido alfa-ceto-beta, beta-dimetil-valeriánico con un compuesto organometálico de la fórmula Ar-M, o se trata



un éster de la fórmula IV



5. o una sal de adición de ácido o sal amónica cuaternaria de uno de tales ésteres con agentes hidrolizantes y/o porque se transforma eventualmente un compuesto de la fórmula I mediante tratamiento con un ácido o bien un agente cuaternizante en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente o bien en una sal amónica cuaternaria y/o porque
10. se libera una base de la fórmula I de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

- El ácido alfa-terciamil-p-metoxifenilglicólico y el ácido alfa-terciamil-3,4-dimetoxifenilglicólico son
15. obtenibles por ejemplo mediante reacción de anisol o bien veratrol con cloruro del éster monoetilico del ácido oxálico en presencia de cloruro de aluminio para formar los ésteres del ácido arilglioxílico correspondientes, reacción con
20. un compuesto organometálico de la fórmula III, de preferencia cloruro terciamilmagnésico, para formar los ésteres de ácido alfa-terciamilfenilglicólico y saponificación alcalina.

- En la esterificación de los ácidos alfa-terciamilfenilglicólicos libres así obtenidos, con dietilaminoetanol
25. se trabaja ventajosamente en presencia de un agente ligador



- de agua, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico concentrados. También es posible hacer reaccionar los ácidos glicólicos libres o sus sales con ésteres aptos para reacción del dietilaminoetanol convenientemente en presencia de un disolvente inerte, de preferencia a temperatura elevada. En muchos casos puede ser ventajoso trabajar en presencia de un agente ligador de ácido, como alcoholato alcalino o carbonato potásico. Los ésteres aptos para reacción del dietilaminoetanol son en especial el cloruro, bromuro y yoduro dietilaminoetílico, así como también los ésteres de ácidos sulfónicos, en especial el metansulfonato y el p-toluensulfonato. Como disolventes inertes son apropiados, por ejemplo, el isopropanol, la acetona, el dioxano, el tetrahidrofurano. La reacción se efectúa ya a temperatura ambiente; sin embargo se recomienda trabajar a temperaturas elevadas, en especial a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Bajo estas condiciones la reacción finaliza en general después de $\frac{1}{2}$ a 24 horas. Una forma de realización especialmente ventajosa es la reacción de la sal sódica del ácido glicólico obtenida en la saponificación, con cloruro dietilaminoetílico.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

- Además los ésteres inferiores de los ácidos glicólicos pueden transesterificarse con dietilaminoetanol. La transesterificación se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador básico, de preferencia un alcoholato
- 25.



alcalino o un metal alcalino. También puede utilizarse un exceso del dietilaminoetanol como disolvente; sin embargo, también es posible utilizar un disolvente inerte suplementario, por ejemplo tolueno o xileno. La transesterificación

5. se efectúa a temperaturas de hasta 200°, eventualmente asimismo bajo presión reducida. El alcohol inferior formado durante la reacción puede destilarse de la mezcla reaccional.

Los cetoésteres de la fórmula II son obtenibles convenientemente mediante saponificación alcalina de los

10. ésteres de ácido fenilglicólico arriba citados y reacción de las sales obtenidas con cloruro dietilaminoetílico.

El éster 2-dietilaminoetílico del ácido alfa-ceto-beta,beta-dimetil-valeriánico puede prepararse mediante

15. bromación de ácido beta,beta-dimetilvaleriánico en posición alfa, hidrólisis para formar el ácido alfa-hidroxi, oxidación con permanganato y esterificación con 2-dietilaminoetanol. Las reacciones de este éster o bien de los cetoésteres de la fórmula II con los compuestos organometálicos

20. Ar-M o bien III se efectúa en la forma usual para tales reacciones. Como disolventes son apropiados en especial, el éter dietílico, el éter diisopropílico, el tetrahidrofurfano, el anisol o el dioxano, además el benceno, el tolueno, el xileno o los hidrocarburos inferiores o también

25. mezclas de estos disolventes. Puede adicionarse o el éster



- en forma no disuelta o en solución para formar una solución del compuesto organometálico o también al contrario adicionar una solución del compuesto organometálico para formar una solución del éster. La temperatura reaccional
5. no es crítica y puede hallarse aproximadamente entre -10° y la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente. Se trabaja de preferencia, al inicio bajo refrigeración, a cuyo efecto en caso necesario, la reacción se inicia en forma usual, por ejemplo mediante adición
10. de un poco de yodo. Al llegar al final de la reacción, se agita generalmente, todavía durante algún tiempo, se deja reposar o de preferencia se calienta durante breve tiempo. La elaboración se efectúa en forma usual mediante adición de agua, soluciones de sal (por ejemplo, solución de cloruro amónico) o ácidos minerales y extracción
15. con disolventes orgánicos.

- Además para la preparación de los ésteres de la fórmula I puede hidrolizarse parcialmente un éster de la fórmula IV halogenado en posición alfa o una sal
20. de adición de ácido o bien del amónica cuaternaria de uno de tales ésteres. Los ésteres IV, ($X = Cl$) son obtenibles por ejemplo mediante reacción de los ácidos alfa-terciamilfenilglicólicos arriba citados con pentacloruro de fósforo, con lo que se obtiene en una fase, el
25. cloruro alfa-cloro-alfa-terciamilfenilacetílico, y este-



- rificación subsiguiente con 2-dietilaminoetanol. En esta sucesión reaccional se aislan los clorhidratos de los ésteres IV (X = Cl). La hidrólisis parcial de los ésteres IV debe efectuarse bajo condiciones suaves, de forma
5. que no se saponifique el grupo de éster de ácido carboxílico. Ya que el átomo de halógeno X en posición alfa, del éster IV es muy lábil y puede ser substituido fácilmente por un grupo hidroxí, esta condición puede cumplimentarse sin dificultades. La hidrólisis parcial deseada puede
 10. efectuarse o mediante largo reposo (de unas 6 a 48 horas) o mejor mediante breve ebullición con agua (algunos minutos) o también mediante varias horas de permanencia en lejía sódica o potásica etanólica, metanólica o acuoso-alcohólica. En la utilización de agua se aísla el producto como
 15. hidroháluro (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato) convenientemente mediante concentrado de la mezcla reaccional. Si por el contrario se trabaja con bases como agentes hidrolizantes, se alcanza fácilmente el producto final en forma de la base libre.
 20. Un aminoéster obtenido según el procedimiento de la invención, de la fórmula I puede transformarse con un ácido en forma usual, en la sal de adición de ácido correspondiente. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos que dan sales tolerables
 25. fisiológicamente. Así, pueden utilizarse ácidos orgáni-



- cos e inorgánicos, como por ejemplo, ácidos carboxílicos o sulfónicos monobásicos o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalínico, el ácido dietilacético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamínico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido isonicotínico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, los ácidos naftalin-monosulfónicos y los ácidos naftalin-disulfónicos el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico o los ácidos fosfóricos, como el ácido ortofosfórico.

- Además, los aminoésteres, obtenidos según el procedimiento, de la fórmula I pueden transformarse en métodos de por sí conocidos, mediante tratamiento con un agente cuaternizante, en las sales amónicas cuaternarias correspondientes. Como agentes cuaternizantes pueden utilizarse, los cloruros, bromuros y yoduros alquílicos y aralquílicos, con de preferencia de 1 a 12 átomos de carbono, como cloru-



- ro, bromuro y yoduro metílico, cloruro, bromuro, y yoduro etílico, cloruro, bromuro y yoduro n-propílico, cloruro, bromuro y yoduro n-butílico, cloruro, bromuro y yoduro isoamílico, cloruro, bromuro y yoduro n-octílico, cloruro,
5. bromuro y yoduro n-dodecílico, cloruro, bromuro y yoduro bencílico. La cuaternización se efectúa en general mediante calentamiento desde una a varias horas de los componentes reaccionales, a cuyo efecto puede adicionarse un disolvente orgánico inerte, por ejemplo metanol, etanol, acetonitrilo.
- 10.

- Los aminoésteres de la fórmula I pueden liberarse de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base fuerte, como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico. Para impedir una saponificación
15. del enlace de éster se trabaja convenientemente a temperatura ambiente con bases acuosas y el aminoéster obtenido se extrae de la mezcla reaccional con un disolvente orgánico, como éter, cloruro metilénico o cloroformo.

- Los nuevos compuestos pueden utilizarse en mezcla
20. con vehículos de medicamento usuales en la medicina humana o veterinaria, Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas que son apropiadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos
25. compuestos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales,



- polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, vaselina, colessterina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica pueden además utilizarse tabletas o grageas, para la aplicación tópica unguentos o cremas, que se esterilizan eventualmente o se tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o humectantes o sales para influenciar la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 5.
- 10.

- Los nuevos compuestos pueden utilizarse además como materias activas de agentes contra el sudor. Tales agentes contra el sudor pueden contener aproximadamente de 0,001 a 5 por ciento en peso, de preferencia de 0,005 a 0,2% de los nuevos compuestos. Ventajosamente se utilizan las sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias de los compuestos de la fórmula I, a cuyo efecto se utilizan las formulaciones usuales en la cosmética. Se formulan soluciones acuosas, de forma que sus valores de pH se hallen aproximadamente entre 3 y 6,5, para evitar una hidrólisis del enlace del éster; en valores de pH por debajo de 3, puede presentarse además irritación de la piel. Para regular los pH deseados puede utilizarse los tampones usuales, por ejemplo, la glicina, el ácido cítrico,
- 15.
- 20.
- 25.



- y el bifosfato bisódico, el bitartrato potásico, el biftalato potásico y el bisuccinato sódico. En lugar de agua adicionalmente pueden utilizarse como disolventes o dispersantes, otros vehículos tolerados dermatológicamente. Como tales son apropiados por ejemplo los alcoholes mono- o polivalentes inferiores, como etanol, isopropanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol, hexametilenglicol, glicerina, sorbita, mannita, polietilenglicoles, metoxipolietilenglicoles, monoésteres de ácidos grasos de glicerina (monolaurato, monopalmitato o monoestearato); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; glucosas. Además son apropiadas emulsiones de aceite en agua, como bases de coldrem. Asimismo materias insolubles en agua, como parafina, lanolina, cera de abejas pueden utilizarse, de preferencia en presencia de una dosis apropiada de un vehículo miscible con agua.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los agentes contra el sudor pueden además contener sustancias tensioactivas (no-ionógenas, cationactivas o anfóteras), de preferencia, entre aproximadamente 0,1 y 10%.
- 20.
- 25.
- Es en especial posible una adición de dosis escasas, aproximadamente de 0,01% a aproximadamente 0,5% de materias tensioactivas anionactivas. Como compuestos tensioactivos no-ionógenos se citan por ejemplo: los ésteres, éteres y tioésteres polialquilenglicólicos y otros productos de adición de óxidos alquilénicos (de preferencia óxido



- etilénico) en sustancias hidrófobas, como tercioctilfenol, alcohol laurílico u oleílico; óxidos de trialquilaminas terciarias, por ejemplo óxido dodecildimetilamina. Ejemplos de materias tensioactivas cationactivas apropiadas
5. son sobre todo, sales amónicas cuaternarias, activas al lavado, como bromuro cetildimetilamónico, cloruro dodecildimetilbencilamónico, bromuro N-cetilpiridínico, cloruro dodeciltrimetilamónico clorado, cloruro bencetónico, ejemplos de materias tensioactivas anfóteras apropiadas
10. son los beta-iminodipropionatos alquílicos y beta-aminopropionatos alquílicos (en donde el grupo alquílico posee unos 10-20 átomos de carbono). Como sustancias tensioactivas anionactivas pueden entrar en consideración los sulfatos alquílicos, los polietilenoxietersulfatos alquílicos, los sulfonatos arilalquílicos, los ésteres
15. monoalquílicos o dialquílicos de ácido sulfosuccínico (en donde el grupo alquílico posee unos 8-18 átomos de carbono), las amidas sulfonadas o sulfatadas de ácidos grasos superiores, los ésteres de ácido sulfúrico de alcoholes polivalentes parcialmente esterificados con ácidos grasos
20. superiores, los ésteres de ácidos grasos superiores de ácidos alquilsulfónicos de bajo peso molecular, etc., normalmente en forma de sus sales Na, K, NH_4^- , mono-, di- o trietanolamónicas, por ejemplo, el octilsulfato sódico,
25. el dodecilsulfato monoetanolamónico, las sales sódicas



de sulfosuccinato dioctílico, octilbencensulfonato sódico, pentadecilbencensulfonato amónico.

- La inhibición de la secreción de sudor puede examinarse en forma ventajosa en ensayo de animales en las patas de gatos (véase el método de Journal of Physiology, 184, 106 - 119 (1966)) o bien de ratones o de ratas (véase Comptes rendues hebd. Séances Acad. Sci. 264, 2600 - 2601 (1967)).

EJEMPLO 1

10. A una solución de Grignard elaborada a partir de 30,9 g de virutas de magnesio y 123,5 g de cloruro terciamílico en 200 cc de éter seco se adiciona a gotas a temperatura ambiente una solución de 82 g de éster (2-dietilaminoetílico) del ácido p-metoxifenilglioílico
15. en 700 cc de éter seco. Tras finalizar la adición se calienta todavía durante 1 hora a reflujo, luego se enfría a temperatura ambiente y se descompone con agua y solución de cloruro amónico. La fase etérica se separa y la fase acuosa se sacude varias veces con éter. Los extractos de
20. éter reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se hace pasar por la solución etérica una corriente moderada de ácido clorhídrico seco. Se obtienen 54,6 g de clorhidrato del éster 2-dietilaminoetílico del ácido



5. alfa-(4-metoxifenil)-alfa-terciamilglicólico, que tras recristalizar en metiletilcetona funde a 195-196°. Análogamente se obtiene a partir del éster 2-dietilaminoetílico del ácido 3,4-dimetoxifenilglicólico y del cloruro terciamilmagnésico, el clorhidrato del éster 2-dietilamino-etílico del ácido alfa-terciamil-alfa-(3,4-dimetoxifenil)-glicólico de punto de fusión 187-189°.

EJEMPLO 2

10. Se disuelven 3,0 g de éster 2-dietilaminoetílico del ácido alfa-terciamil-alfa-(4-metoxifenil)-glicólico y 6,0 g de bromuro etílico en 60 cc de acetonitrilo y la mezcla se calienta a 60° durante 65 horas. El disolvente se destila bajo presión reducida y el residuo se fija en agua clara. Se sacude una vez más con éter, la fase acuosa se concentra a continuación hasta sequedad y el bromuro
15. N- { [alfa-terciamil-alfa-(p-metoxifenil)-alfa-hidroxi-acetoxil]-etil } -N.N.N-trietil-amónico bruto recristaliza en metiletilcetona. Rendimiento: 1,5 g; de punto de fusión 117-120°.

20. Análogamente se obtiene a partir del 2-dietilaminoetil-éster del ácido alfa-terciamil-alfa-(p-metoxifenil)-glicólico y bromuro octílico, el bromuro N- { [alfa-terciamil-alfa-(p-metoxifenil)-alfa-hidroxi-acetoxil]-etil }



-N.N-dietil-N-n-octil-amónico de punto de fusión 125-127°.

- A partir de éster 2-dietilaminoetílico del ácido alfa-terciamil-alfa-(3,4-dimetoxifenil)-glicólico y bromuro etílico se obtiene tras la misma prescripción de trabajo,
5. el bromuro N-{2-[alfa-terciamil-alfa-(3,4-dimetoxifenil)-alfa-hidroxi-acetoxi]-etq₁}-N.N.N-trietilamónico de punto de fusión 115-117°.

EJEMPLO 3

- 27,4 g de alfa-(4-metoxifenil)-alfa-terciamilglicolato sódico finamente pulverizado se suspenden en 150 cc
10. de acetona y tras adición de 15 g de cloruro dietilaminoetílico se agita a reflujo durante 24 horas. Tras el enfriado se succiona del cloruro sódico y se lava con algo de acetona. Los filtrados reunidos se concentran bajo presión
15. reducida. El residuo se disuelve en éter. Se hace pasar por la solución una corriente moderada de gas seco de ácido clorhídrico, lo precipitado se succiona y el clorhidrato del éster (2-dietilaminoetílico) del ácido alfa-(4-metoxifenil)-alfa-terciamilglicólico recristaliza en metiletilce-
20. tona. Punto de fusión 195-196°. Etobromuro, punto de fusión 117-120°. Sal cuaternaria con bromuro octílico, punto de fusión 125-127°.



EJEMPLO 4

- A una solución de Grignard elaborada a base de 2,4 g de virutas de magnesio y 19 g de p-bromoanisol en 100 cc de éter seco, se adiciona a gotas a temperatura ambiente una solución de 24,3 g de éster (2-dietilamino-etílico) del ácido alfa-ceto-beta,beta-dimetilvaleriánico en 100 cc de tetrahidrofurano seco. Tras finalizar la adición se hierve todavía durante una hora bajo agitación, se enfría, se adicionan 400 cc de éter y se descompone con agua y solución de cloruro amónico. La fase etérica se separa y la fase acuosa se sacude varias veces con éter. Se lava los extractos de éter reunidos con agua, se seca sobre sulfato sódico y el éster (2-dietilaminoetílico) del ácido alfa-(4-metoxifenil)-alfa-terciamilglicólico obtenido precipita como clorhidrato. Punto de fusión 195-196° (en metiletilcetona). Etobromuro, punto de fusión 117-120°. Sal cuaternaria con bromuro octílico, punto de fusión 125-127°.

EJEMPLO 5

20. 1 g de clorhidrato del éster (2-dietilaminoetílico) del ácido alfa-(4-metoxifenil)-alfa-cloro-beta,beta-dimetilvaleriánico se disuelve en 25 cc de agua. La solución se



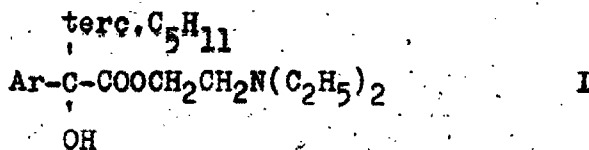
hierve durante 5 minutos y se concentra bajo presión reducida. Tras recristalización en metiletacetona se obtiene el clorhidrato del éster (2-diethylaminoetilico) del ácido alfa-(4-metoxifenil)-alfa-terciamilglicólico de punto de fusión 195-196°. Etobromuro, punto de fusión 117-120°. Sal cuaternaria con bromuro octílico, punto de fusión 125-127°.



REIVINDICACIONES

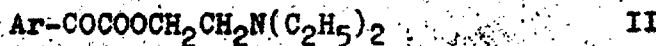
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de ésteres
5. (2-dietilaminoetílicos) de ácido alfa-terciamil-fenilglicólico de la fórmula I



10. en la que

Ar significa p-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo, así como de sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias tolerables fisiológicamente, caracterizado porque se esterifica el ácido alfa-terciamil-fenilglicólico correspondiente a un derivado de este ácido apropiado
15. para esterificación con dietilamino etanol o un derivado de este alcohol apropiado para esterificación o se hace reaccionar un cetoéster de la fórmula II





con un compuesto organometálico de la fórmula III



en la que

M significa un átomo de litio o el grupo

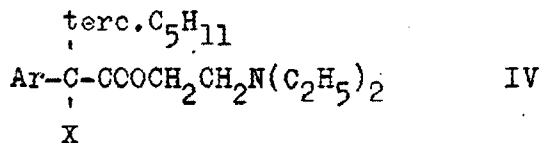
5.

MgX y

X significa Cl, Br o J,

o se hace reaccionar éster (2-dietilaminoetílico) del ácido alfa-ceto-beta,beta-dimetil-valeriánico con un compuesto organometálico de la fórmula Ar-M o se trata con agentes hidrolizantes un éster de la fórmula IV

10.



o una sal de adición de ácido o amónica cuaternaria de uno de tales éster y/o porque un compuesto de la fórmula I se transforma eventualmente mediante tratamiento con un ácido o bien un agente cuaternizante en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente o bien una sal amónica cuaternaria y/o porque se libera una base de la fórmula I a partir de una de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con una base.

20.

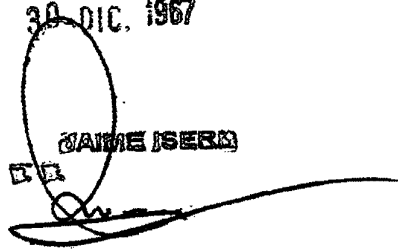
2. Procedimiento para la preparación de ésteres (2-dietilaminoetílicos) de ácido alfa-terciamil-fenilglicólico.

= 20 =



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 DIC. 1967
p.a.



Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ