

387834



RAN 4060/45

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE	<u>C</u> <u>K</u>

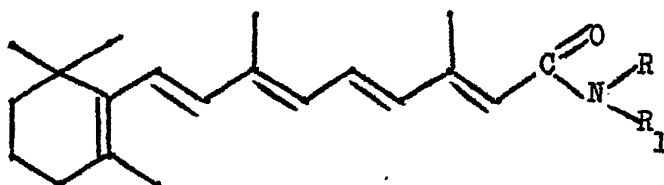
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDO DE VITAMINA A", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas amidas de ácido de vitamina A, de la fórmula general



en la que R y R₁ representan cada uno un grupo alquílico con 1 a 10 átomos de carbono, optativamente-

= 2 = 387834



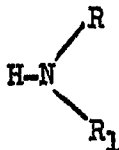
5. te substituido por un grupo alcoílico inferior o un grupo di-(alquilo inferior)-amínico, un grupo hidroxí-(alquílico inferior), el grupo fenílico o el grupo bencílico, y R representa además hidrógeno.

10. La expresión "grupo alquílico" significa grupos hidrocarbúricos lineales o ramificados, de 1 a 10 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, heptilo, n-decilo, etc.

15. La expresión "grupo hidroxí-(alquílico inferior)" significa grupos hidroxí-(alquílicos inferiores) de 1 a 4 átomos de carbono, como, por ejemplo, el grupo hidroxietílico. La expresión "grupo alcoílico inferior" significa grupos alcoílicos lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, etc. La expresión

"grupo alquilamínico inferior" significa grupos alquilamínicos de 1 a 4 átomos de carbono, como metilamino, etilamino, etc.

20. El procedimiento de acuerdo con este invento se caracteriza por hacerse reaccionar ácido de vitamina A o un derivado funcional respectivo con una amina de la fórmula general



II

25.



en la que R y R₁ tienen el mismo significado que antes.

En calidad de derivados funcionales del ácido de vitamina A cabe señalar especialmente los haluros de ácido de vitamina A (de preferencia, el cloruro), lo mismo que los ésteres de ácido de vitamina A. Una amina preferida de la fórmula II anterior es la etilamina.

5.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte (como, por ejemplo, el éter) y a temperatura desde más o menos la del ambiente hasta la de reflujo de la mezcla reaccional.

10.

La reacción se efectúa también convenientemente bajo atmósfera de gas inerte (por ejemplo, bajo atmósfera de nitrógeno).

15.

Las nuevas amidas de ácido de vitamina A de acuerdo con este invento pueden usarse para la terapéutica tópica o sistémica de las precancerosis y los carcinomas y para la profilaxis sistémica o tópica de los carcinomas. Para estos fines, se las puede usar tales como están o en combinación con productos citostáticos, lo mismo que con irradiaciones. Además, se las puede utilizar para la terapéutica tópica o sistémica del acné, de la psoriasis y de otros trastornos dermatológicos que se desarrollan con cornificación aumentada o patológicamente alterada. Asimismo se las puede usar en las perturbaciones de las membranas mucosas

20.

25.



que se desarrollan con alteraciones inflamatorias, degenerativas o metaplásticas. Una amida preferida de la fórmula I anterior es la etilamida del ácido de vitamina A.

Las pruebas de toxicidad efectuadas en el ratón y la rata han dado para la toxicidad aguda los resultados siguientes:

5.

A) Rata

Etilamida de ácido de vitamina A en aceite de colza

	mg/kg p.o.	y	i.p.
10.	24 horas		10 días
	DL ₁₀ > 4000		> 4000
	DL ₅₀ > 4000		> 4000
	DL ₉₀ > 4000		> 4000

15.

B) Ratón

1) Etilamida de ácido de vitamina A en aceite de colza

	mg/kg p.o.	y	i.p.
	24 horas	10 días	20 días
	DL ₁₀ > 4000	> 4000	> 4000
20.	DL ₅₀ > 4000	> 4000	> 4000
	DL ₉₀ > 4000	> 4000	> 4000

387834



2) Etanolamida de ácido de vitamina A, en aceite de colza

mg/kg i.p.

24 horas

10 días

DL₁₀ > 4000

710

5.

DL₅₀ > 4000

1000

DL₉₀ > 4000

1400

3) Dietilamida de ácido de vitamina A, n-butilamida de ácido de vitamina A, fenilamida de ácido de vitamina A, isopropilamida de ácido de vitamina A y metilamida de ácido de vitamina A en aceite de colza

10.

mg/kg i.p.

DL₁₀ > 4000

> 4000

15.

DL₅₀ > 4000

> 4000

DL₉₀ > 4000

> 4000

20.

Las amidas substituidas de ácido de vitamina A obtenidas según este invento tienen marcada acción protectora del epitelio (determinada según Boguth y colaboradores, Int. Z. Vitaminf. 1960, 31, 6) pero, a diferencia del ácido libre de vitamina A y de la amida insubstituida, no causan ninguna irritación de la piel ni ninguna de las llamadas hipervitaminosis A.



Los productos de este procedimiento pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos.

5. Los preparados que se destinan a la aplicación sistémica pueden componerse añadiendo un compuesto de la fórmula general I, en calidad de ingrediente activo, a vehículos atóxicos e inertes, sólidos o líquidos, ya usuales en tales preparados.

10. Los preparados pueden administrarse por vía enteral o parenteral. Para la aplicación enteral son aptos, por ejemplo, los preparados en forma de pastillas, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones o supositorios. Para aplicación parenteral son aptos los preparados en forma de soluciones de infusión o inyección.

15. Las dosificaciones con que se administran los productos de este procedimiento pueden variar según el tipo de aplicación, la vía de ésta y las necesidades del paciente.

Los productos de este procedimiento pueden administrarse en cantidades hasta 1000 mg diarios, en una o más dosis.

20. Una forma preferida de presentación son las cápsulas con un contenido de unos 50 mg a unos 200 mg de sustancia activa. Son aptas las cápsulas de gelatina dura o blanda, de metilcelulosa o de otro material apropiado que se disuelva bien en el tubo digestivo.

25. Los preparados pueden contener aditivos inertes

387834



o también otros aditivos de actividad medicinal. Las pastillas o los gránulos, por ejemplo, pueden contener una serie de agentes aglomerantes, rellenos, vehículos o diluentes. Las preparaciones líquidas pueden hallarse, por ejemplo,

5. en forma de una solución estéril miscible con el agua. Además de la sustancia activa, las cápsulas pueden contener suplementariamente un material de relleno o un agente espesante. Por otra parte, también pueden hallarse presentes aditivos mejoradores del sabor, lo mismo que las sustancias utilizadas

10. de ordinario como preservadores, agentes estabilizadores, agentes retentores de la humedad o emulgentes, lo mismo que sales para variar la presión osmótica, amortiguadores u otros aditivos.

Los vehículos y diluentes mencionados antes pueden

15. consistir en sustancias orgánicas o inorgánicas; por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, goma arábiga, polialquilenglicoles, etc. Un requisito previo es que todos los coadyuvantes utilizados en la composición de las preparaciones sean atóxicos.

20. Para la aplicación tópica, los productos de este procedimiento pueden usarse convenientemente en forma de ungüentos, tinturas, cremas, soluciones, lociones, sprays, suspensiones, etc. Se prefieren los ungüentos y las cremas, lo mismo que las soluciones. Estos preparados para la aplicación

25. tópica pueden componerse mezclando los productos

387834



del procedimiento, en calidad de ingrediente activo, con vehículos atóxicos e inertes, sólidos o líquidos, aptos para el tratamiento tópico y ya usuales de por sí en tales preparados.

5. Para la aplicación tópica se utilizan convenientemente soluciones de un 1% a un 10%, y preferentemente de un 2% a un 5%, y ungüentos o cremas de un 1% a un 10%, y preferentemente de un 2% a un 5%.

10. Los productos de este procedimiento pueden usarse también junto con un antioxidante. De estos entran especialmente en consideración los tocoferoles, la N-metil-gamma-tocoferamina y asimismo el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado o la etoxiquina.

15. EJEMPLO 1

20. Se agitan bajo atmósfera de nitrógeno y refrigerando con hielo 60 partes en peso de etilamina y 300 volúmenes de éter absoluto y se añade a gotas, en el curso de 30 minutos, el cloruro de ácido a base de 30 partes en peso de ácido de vitamina A en 100 volúmenes de éter absoluto. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 4 horas y luego por 2 horas más en reflujo. Se enfría la mezcla se la diluye con 1000 volúmenes de éter y se la
25. lava cuatro veces con 100 volúmenes de agua cada vez. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico, se evapora el

387834



disolvente y se cristaliza el residuo en una mezcla de benceno y hexano. Se obtiene etilamida de ácido de vitamina A con punto de fusión de 137°-138°C; $\lambda_{\text{max}} = 347$ milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1540$.

5.

EJEMPLO 2

De manera análoga a la del Ejemplo 1, pueden prepararse las amidas substituidas de ácido de vitamina A siguientes:

10.

- metilamida de ácido de vitamina A

punto de fusión 174° - 175°C; $\lambda_{\text{max}} 345 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} 1645$

- isopropilamida de ácido de vitamina A

15.

punto de fusión 134° - 135°C; $\lambda_{\text{max}} 345 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} 1515$

- butilamida de ácido de vitamina A

punto de fusión 92°-93°C; $\lambda_{\text{max}} 347 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} 1430$

- metilpropilamida de ácido de vitamina A

20.

punto de fusión 112°-113°C; $\lambda_{\text{max}} 347 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} 1462$

- n-decilamida de ácido de vitamina A

punto de fusión 71°-72°C; $\lambda_{\text{max}} 347 \text{ m}\mu$, $E_{1\text{cm}}^{1\%} 1163$



387834

- etanolamida de ácido de vitamina A
punto de fusión 138°-139°C; λ_{max} 347 m μ , E₁ ^{1%} 1475
1 cm
- fenilamida de ácido de vitamina A
punto de fusión 146°-147°C; λ_{max} 362 m μ , E₁ ^{1%} 1450
1 cm
- 5. - difenilamida de ácido de vitamina A
punto de fusión 116°-117°C; λ_{max} 368 m μ , E₁ ^{1%} 1130
1 cm
- bencilamida de ácido de vitamina A
punto de fusión 104-105°C; λ_{max} 350 m μ , E₁ ^{1%} 1220
1 cm
- 10. - 2-dietilaminoetilamida de ácido de vitamina A
punto de fusión 86°-87°C; λ_{max} 347 m μ , E₁ ^{1%} 1310
1 cm
- 2-metoxietilamida de ácido de vitamina A
punto de fusión 86°C; λ_{max} 348 m μ , E₁ ^{1%} 1352
1 cm

15. EJEMPLO 3

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se prepara dietilamida de ácido de vitamina A. Para purificarla, se cromatografía la substancia en 600 g de óxido de aluminio (de actividad III, neutro) por medio de hexano; la

387834



amida pura pasa con el hexano después de haber separado una fracción previa. Una vez eliminado el disolvente, se obtiene en forma de un aceite dietilamida de ácido de vitamina A; $\lambda_{\max} = 340$ milimicras, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1300$.

5. EJEMPLO 4

De manera análoga a la de los Ejemplos 1 y 3 pueden prepararse las amidas substituidas de ácido de vitamina A siguientes:

- di-n-butilamida de ácido de vitamina A

10. $\lambda_{\max} = 337$ m μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 985$

- di-n-decilamida de ácido de vitamina A

$\lambda_{\max} = 337$ m μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 775$

EJEMPLO 5

15. Se prepara de la manera ordinaria un unguento al 2% de la composición siguiente:

Etilamida de ácido de vitamina A	2,0 g
Alcohol cetílico	2,4 g
Lanolina	6,0 g

= 12 =

387874



Vaselina blanca		51,6 g
Agua destilada	hasta	100,0 g

EJEMPLO 6

Se prepara de la manera ordinaria una solución al

5. 2% de la composición siguiente:

Etilamida de ácido de vitamina A		2 g
Alcohol rectificado al 94%		70 g
Propilenglicol	hasta	100 cc.

10.

EJEMPLO 7

Se preparan de la manera ordinaria cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

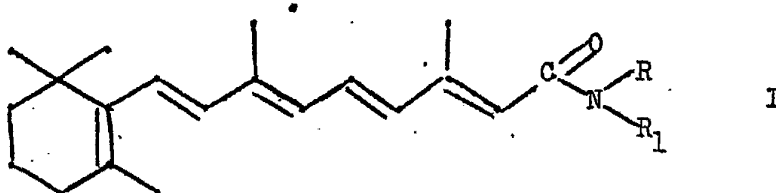
15. Etilamida del ácido de vitamina A		20,0 mg
Mezcla de cera		51,5 mg
Aceite vegetal		103,0 mg
Secuestreno		0,5 mg



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 1428/70 del 2.2.70.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de amidas de ácido de vitamina A, de la fórmula general



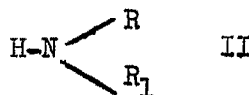
10.

en la que R y R₁ representan cada uno un grupo alquílico con 1 a 10 átomos de carbono, optativamente substituido por un grupo alcoxílico inferior, un grupo di(alquilo inferior)-amínico, un grupo hidroxí-(alquílico inferior), el grupo fenílico o el grupo bencílico y R representa además hidrógeno,

15.

caracterizado por hacerse reaccionar ácido de vitamina A, o un derivado funcional respectivo, con una amina de la fórmula general

20.



en la que R y R₁ tienen el mismo significado que antes.

CMG



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción en atmósfera de gas inerte.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por usarse, en calidad de derivado funcional del ácido de vitamina A, un haluro, de preferencia el cloruro.
5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse una amina de la fórmula II en la que R significa hidrógeno.
10. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por usarse, en calidad de amina de la fórmula II, la etilamina.
15. 6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por usarse, en calidad de amina de la fórmula II, la metilamina, la isopropilamina, la butilamina, la n-decilamina, la etanolamina, la 2-metoxietilamina, la dietilaminoetilamina, la bencilamina o la anilina.
20. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse una amina de la fórmula II en la que R y R₁ son idénticos.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por usarse, en calidad de amina de la fórmula II, la dietilamina, la di-n-butilamina, la di-n-decilamina o la difenilamina.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por usarse una amina de la fórmula II, en la que R y R₁ no son idénticos y R es distinto de hidrógeno.

ME



387834

10. Procedimiento para la preparación de amidas de ácido de vitamina A.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Febrero de 1971

P. a. .

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ

ME