

~~425215~~

P-57.160

Case 5/589



425215

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C, A61K

F.C.5-12-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS AMIDAS  
DE ACILAMINOACIDOS"

(Clase Internacional C07c, C07d)

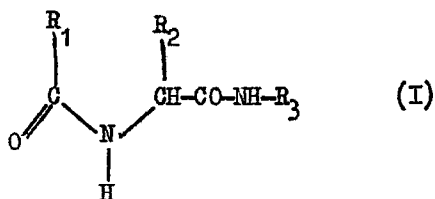
425215

10



Objeto del presente invento son nuevas amidas de acil-  
lamino-ácidos de la fórmula I

5



en que

10

$R_1$  significa un radical alcoholo inferior o un grupo arilo;

$R_2$  significa un átomo de hidrógeno o  $R_2$  juntamente con  $R_1$  signi-  
fica un grupo alcoholeno; y

15

$R_3$  significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada  
con 8 a 22 átomos de carbono, que poseen valiosas propiedades  
terapéuticas, dermatológicas y/o cosméticas.

20

Por ejemplo, para  $R_1$  entra en consideración el signi-  
ficado del grupo metilo o fenilo; para  $R_2$  juntamente con  $R_1$  entra  
en consideración el significado del grupo etileno y para  $R_3$  en-  
tran en consideración los significados de los grupos n-octilo,  
n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo,  
n-docosilo- o 2-etil-hexilo.

Los nuevos compuestos de la antedicha fórmula general  
I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

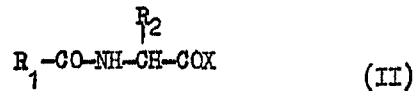
Reacción de un compuesto de la fórmula general II,

25

2.4.74

425215

10



5 en la que

$R_1$  y  $R_2$  son como se han definido inicialmente y X representa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un radical alcoxi, ariloxi o aciloxi, con una amina de la fórmula general III,

10



en la que

15  $R_3$  es como se ha definido inicialmente.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente tal como piridina, benceno, tolueno o cloroformo y eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos tal como carbonato de sodio o trietilamina y, dependiendo de la capacidad para reaccionar del radical X, se lleva a cabo a temperaturas entre 20 -20 y 200°C. Si X significa un grupo hidroxilo, puede ser ventajoso que la reacción se lleve a cabo en presencia de un agente activador de ácidos tal como cloruro de tionilo o N,N'-díciclohexilcarbodiimida, pero es especialmente ventajoso que en la reacción una amina de la fórmula general III se utilice de modo sim-

25

425215



táneo en calidad de disolvente. La reacción se puede llevar a cabo, no obstante, también sin disolvente.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III utilizados como sustancias de partida son conocidos en la bibliografía.

5

Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades terapéuticas, dermatológicas y/o cosméticas. Poseen en especial un efecto inhibidor de las glándulas sebáceas, antiflogístico, anti-proliferativo, inhibidor de las escamas, estabilizador capilar, limpiador de la piel y acrecentador de la humedad cutánea.

10

Por ejemplo, el efecto inhibidor de las glándulas sebáceas y antiflogístico de los nuevos compuestos se determinó del siguiente modo:

15

1. Determinación de la influencia sobre el engrasamiento de la piel de acuerdo con el método de los pequeños bloques de vidrio (véase Schaefer y Kuhn-Bussius, Arch. Klin. exper. Derm. 238, 429 - 435 (1970)):

20

Pequeños bloques de vidrio asperizados son apretados sobre las partes de la piel que han de ser medidas. La grasa cutánea presente hace más transparentes a los pequeños bloques de vidrio. A continuación se mide la transmisión en el fotómetro. Antes de la medición del retroengrasamiento de la piel se retira la grasa cutánea presente con una lámina de material plástico.

25

Las sustancias a investigar fueron aplicadas sobre



425215

5 medio lado de la frente en 5-10 personas de ensayo con 0,25 ml de una solución alcohólica al 5% de la correspondiente sustancia en comparación con testigos (tratados con 0,25 ml de alcohol). Después de 1½ horas se efectuó el desengrasamiento con la lámina y tras otras 3 horas más se determinó el retroengrasamiento. El aumento porcentual de la transparencia de los pequeños bloques apretados es proporcional a la cantidad presente de grasa cutánea.

10

	Número de las personas de ensayo	Valor medio de extinción		
		Testigo	Tratamiento	Diferencia
15 n-dodecilamida de ácido 5-pi rrolidon-(2)-carboxílico	5	61,0	74,0	13,0
n-hexadecilamida de ácido 5-pi rrolidon-(2)-carboxílico	5	70,0	77,5	7,5

20

2. Determinación del efecto antiflogístico con ayuda del eczema con dinitroclorobenceno (véase A. I. Scott, Brit. J. Dermatol. 77, 586 (1965)):

25

Las sustancias a investigar fueron aplicadas sobre los costados afeitados de grupos cada uno de 10 cobayas sensibilizados con dinitroclorobenceno, en forma de solución alcohólica al 5% en com

2.4.74

425215



paración con testigos (tratados con alcohol). El tratamiento se efectuó  $\frac{1}{2}$  hora antes de provocarse la reacción alérgica con una solución al 1,0 o/oo de dinitroclorobenceno en acetona. La interpretación visual de los resultados se efectuó tras 5 y tras 7 horas. A partir del valor medio de ambas interpretaciones se calcula la inhibición en comparación con el tratamiento testigo:

		<u>Inhibición</u>
10	n-dodecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico	59 %
	n-tetradecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico	51 %
	n-hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico	56 %
15	n-octadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico	48 %
	n-dodecilamida de N-acetil-glicina	34 %
	n-octadecilamida de N-acetil-glicina	54 %
	n-octilamida de N-benzoil-glicina	41 %
20	n-hexadecilamida de N-benzoil-glicina	43 %

Como complemento se hará observar aquí además que los compuestos de la presente solicitud son prácticamente atóxicos. Por ejemplo, la toxicidad aguda en el ratón para la sustancia hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico tiene un valor menor de 4.000 mg/kg i.p.

425215



Los compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados eventualmente en combinación con otras sustancias activas, por ejemplo con vitaminas, corticoesteroides, esteroides, antihistamínicos, queratolíticos, antibióticos o desinfectantes, en las formas de preparados usuales, apropiados para la aplicación sobre la piel tales como pomadas, cremas, aerosoles, polvos para espolvorear, tinturas, geles, pastas, esencias o lociones en una concentración de 0,1 a 10 %, preferiblemente de 0,5 a 5%.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

10

Ejemplo 1.

n-dodecilamida de N-benzoil-glicina

10 g (0,056 moles) de N-benzoil-glicina y 10,5 g (0,056 moles) de n-dodecilamina son calentados a 160°C durante 1½ horas con agitación. A continuación se agregan a la mezcla de reacción acetato de etilo, carbón activo y se filtra con succión en caliente. Después del enfriamiento se obtienen cristales, que son recristalizados nuevamente en acetato de etilo. Rendimiento: 11,9 g (58% de la teoría), punto de fusión: 124°C.

20

Ejemplo 2.

n-dodecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico

A una mezcla de 9,2 g (0,05 moles) de n-dodecilamina en 50 ml de piridina se añaden en porciones, con agitación y enfriamiento, 17,3 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 5-pirrolidon-(2)-carbo

425215



5 xílico. Luego se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora más, después se mezcla con agua, se acidifica y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es separada, lavada con agua y secada. Tras la concentración el residuo obtenido es recristalizado en acetato de etilo.

Rendimiento: 9,0 g (62% de la teoría), punto de fusión: 114-116°C

Ejemplo 3.

a) Ester etílico de N-acetil-glicina.

10 A una solución de éster etílico de glicina (preparada a partir de 31 g de clorhidrato de éster etílico de glicina en éter y lejía de sosa) en 70 ml de piridina se añaden con agitación y enfriamiento, lentamente, 31 g de anhídrido acético. Luego se agita durante 1 hora más a la temperatura ambiente y se concentra.

15 Rendimiento: 15 g (55% de la teoría).

b) n-docosilamida de N-acetil-glicina.

20 1,13 g (0,01 moles) de éster etílico de N-acetil-glicina y 2,50 g (0,0078 moles) de n-docosilamina son calentados a 150°C con agitación durante 1½ horas. A continuación se añaden a la mezcla de reacción acetato de etilo, y tras el enfriamiento se obtienen cristales que, con adición de carbón activo y gel de sílice G, son recristalizados nuevamente en acetato de etilo.

25 Rendimiento: 1,8 g (55% de la teoría), punto de fusión: 135-137°C.

425215

110 AB



Análogamente a los Ejemplos 1 a 3 se prepararon los siguientes compuestos:

- n-octilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión: 112-113°C.
- 5 n-decilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión 112°C.
- n-tetradecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión: 113°C.
- n-hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión: 114-116°C.
- 10 n-octadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión: 110-112°C.
- n-docosilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión 114-116°C.
- 15 (2-etil-hexil)-amida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico; punto de fusión: 100-102°C.
- n-octilamida de N-acetil-glicina; punto de fusión: 139-140°C.
- n-decilamida de N-acetil-glicina; punto de fusión: 145-147°C
- n-dodecilamida de N-acetil-glicina; punto de fusión: 143°C
- 20 n-tetradecilamida de N-acetil-glicina; punto de fusión: 145°C.
- n-hexadecilamida de N-acetil-glicina; punto de fusión: 145-146°C.
- n-octadecilamida de N-acetil-glicina; punto de fusión: 145 °C.
- n-octilamida de N-benzoil-glicina; punto de fusión: 118°C.
- n-decilamida de N-benzoil-glicina; punto de fusión: 122°C
- 25 n-tetradecilamida de N-benzoil-glicina; punto de fusión: 124°C

425215



n-hexadecilamida de N-benzoil-glicina; punto de fusión: 125°C.

n-octadecilamida de N-benzoil-glicina; punto de fusión: 123°C.

n-docosilamida de N-benzoil-glicina; punto de fusión: 128-130°C.

Ejemplo 4.

5

Crema con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico

Composición:

	Sustancia activa	3,0 g
	Benzalkon A	0,1 g
	Cremophor O	4,0 g
10	Monoestearato de glicerina	4,0 g
	Lanette O	5,0 g
	Esperma de ballena	3,0 g
	Cetiol V	10,0 g
	Agua destilada hasta	100,0 g

Preparación:

15

Se disuelve Benzalkon en agua moderadamente caliente a 70°C (I). En la masa fundida (a 70°C) de Cremophor O, monoestearato de glicerina, Lanette O, esperma de ballena, Cetiol, se incorpora en suspensión la sustancia activa (II). II es incorporado en emulsión a 70°C en I y a continuación se agita en frío.

20

Ejemplo 5.

Pomada con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico.

Composición:

	Sustancia activa	3,0 g
25	Cremophor O	6,0 g
	Cremophor A sólido	1,0 g
	Grasa de lana	2,0 g
	Aceite de parafina	45,0 g
	Vaselina hasta	100,0 g

425215



Preparación:

5 Cremophor O, Cremophor A sólido, grasa de lana, aceite de parafina y vaselina son fundidos conjuntamente a 70°C y la sustancia activa es incorporada en suspensión, y a continuación se agita en frío.

Ejemplo 6

Gel con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico

Composición:

10	Sustancia activa		3,0 g
	Carbopol 940		0,6 g
	Trietanolamina		0,6 g
	Cremophor EL		5,0 g
	Isopropanol		30,0 g
	Agua destilada	hasta	100,0 g

Preparación:

15 La solución de la sustancia activa, Cremophor EL y trietanolamina en isopropanol es incorporada con agitación en la solución acuosa de Carbopol.

Ejemplo 7.

20 Esencia o colonia para baño con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico.

Composición:

25	Sustancia activa		5,0 g
	Texapon N 25		30,0 g
	Comperlan OD		5,0 g

425215

107



Isopropanol		20,0 g
Aceite esencial		2,0 g
Agua destilada	hasta	100,0 g

Preparación:

5 La solución de la sustancia activa y del aceite esencial en isopropanol es incorporada con agitación en la solución acuosa de Texapon N-25 y Comperlan OD.

Ejemplo 8.

10 Tintura para el cabello con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico.

Composición:

	Sustancia activa	0,5 g
	Isoadipato	0,2 g
15	Aceite de perfume	0,1 g
	Isopropanol	50,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 g

Preparación:

20 La sustancia activa, isoadipato y aceite de perfume son disueltos en isopropanol y a continuación se añade agua con agitación.

Ejemplo 9.

25 Aerosol en seco con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico

Composición:

425215

110



Sustancia activa	3,0 g
Span 85	0,4 g
Frigen 11 A	3,0 g
Frigen 12/114 40:60	93,6 g

5

Preparación:

La sustancia activa, Span 85 y Frigen 11 son mezclados en un molino de bolas. Esta mezcla, enfriada a  $-15^{\circ}\text{C}$ , es incorporada lentamente en la mezcla de gas propulsor enfriada a  $-40$  hasta  $-50^{\circ}\text{C}$  y es envasada con agitación.

10

Ejemplo 10.

Aerosol en espuma con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico.

15

Composición:

Sustancia activa	3,0 g
Cremophor EL	1,0 g
Tween 80	1,2 g
Texapon N 25	0,8 g
Etanol al 94%	21,0 g
Agua destilada	57,0 g
Frigen 12/114 60:40	16,0 g

20

Preparación:

La sustancia activa es disuelta en etanol (I). Cremophor EL, Tween 80 y Texapon N-25 son disueltos en agua (II). I

25

425215

10 APO.



es incorporado con agitación en II y el concentrado obtenido es envasado en botes. Después del cierre con una válvula se introduce a presión el gas propulsor.

Ejemplo 11.

5

Crema con dodecilamida de ácido 5-pirrolidón-(2)-carboxílico

Composición:

	Sustancia activa	3,0 g
	Benzalkon A	0,1 g
10	Cremophor O	4,0 g
	Monosteato de glicerina	4,0 g
	Lanette O	5,0 g
	Esperma de ballena	3,0 g
	Cetiol V	10,0 g
15	Acetato de vitamina A	30.000 U. I.
	Acetato de vitamina E	20 U. I.
	Agua destilada	hasta 100,0 g

Preparación:

Análogamente al Ejemplo 4.

20

Ejemplo 12.

Loción con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidón-(2)-carboxílico

Composición:

	Sustancia activa	3,0 g
25	Span 40	1,0 g

425215

110



	Cremophor O	2,0 g
	Lanette O	2,0 g
	Eserma de ballena	1,0 g
	Cetiol V	5,0 g
5	Aceite de parafina sublimado	1,0 g
	Nipagin M	0,1 g
	Agua destilada	100,0 g

Preparación:

10 Span 40, Cremophor O, Lanette O, esperma de ballena, Cetiol V y aceite de parafina son fundidos a 70°C y se disuelve en ellos la sustancia activa. Se calienta agua destilada a 80°C y se disuelve en ella Nipagin, después del enfriamiento a 70°C se incorpora la masa fundida de grasa, se homogeneiza y se agita  
15 en frío.

Ejemplo 13.

Champú con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico

Composición:

20	Sustancia activa	3,0 g
	Zetesol SE 35 T	55,0 g
	Tylose MH 300	1,0 g
	Nipagin M	0,5 g
	Agua destilada hasta	100,0 g

25

2.4.74

425215

10 Abs.



Preparación:

5 Agua destilada es calentada a 80°C, se disuelve en ella Nipagin M y se suspende en tilosa. En Zetesol y aceite de perfume se reparte la sustancia activa mediante un agitador rápido, se añade al engrudo en tilosa, se homogeneiza y se ventila.

Ejemplo 14.

Polvo para espolvorear con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico.

10 Composición:

Sustancia activa		3,0 g
Aerosil		1,0 g
Estearato de magnesio		0,2 g
Fécula de maíz ANM	hasta	100,0 g

15

Preparación:

En 1/3 de la fécula de maíz se incorporan sucesivamente sustancia activa, Aerosil y estearato de magnesio y se mezcla bien a fondo. A continuación se agrega a esto la cantidad restante de fécula de maíz y nuevamente se mezcla bien a fondo.

20

Ejemplo 15.

Pasta con octadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico

Composición:

25	Sustancia activa	3,0 g
	Lanogen 1500	20,0 g

425215

70.52



	Isopropanol		45,0 g
	Veegum farm.		10,0 g
	Pigmento + colorante		1,0 g
	Aceite de perfume		0,2 g
5	Agua destilada	hasta	100,0 g

Preparación:

La sustancia activa es disuelta en Ianogen a 60°C (I).  
Se disuelve aceite de perfume en isopropanol (II). Se calienta  
10 agua destilada a 60°C, se distribuye en ella Veegum y se deja hin-  
char. A esto se añaden II y I, se amasa a fondo y se homogeneiza.

Ejemplo 16.

Tintura con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico.

15	Composición:		
	Sustancia activa		3,0 g
	Isopropanol		25,0 g
	Etanol al 96% puro		25,0 g
	Aceite de perfume		0,2 g
20	Agua destilada	hasta	100,0 g

Preparación:

Isopropanol y etanol son calentados a 60°C y en ellos  
se disuelve aceite de perfume y la sustancia activa. A continua-  
25 ción se añade agua, se enfría y se filtra.

425215

10 ABR. 1974



Ejemplo 17.

Gel con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico combinada con un antibiótico.

Composición:

5	Sustancia activa	3,0 g
	Cloramfenicol	0,1 g
	Acido salicílico	0,5 g
	Isopropanol	25,0 g
10	Bentone EW	2,0 g
	Trietanolamina	1,8 g
	Agua destilada hasta	100,0 g

Preparación:

En 2/3 del agua se incorpora, con agitación mediante un agitador rápido, Bentone EW y se deja hinchar durante la noche (I). En el agua restante se disuelven ácido salicílico y trietanolamina (II). La sustancia activa y el cloramfenicol se disuelven en isopropanol (III). II y III se añaden, agitando, a I, a continuación se homogeneiza y se ventila.

20 Ejemplo 18.

Gel con hexadecilamida de ácido 5-pirrolidon-(2)-carboxílico combinada con un antibiótico.

Composición:

25	Sustancia activa	3,0 g
----	------------------	-------

425215



	Clorhidrato de tetraciclina		0,1	g
	Acido salicílico		0,5	g
	Isopropanol		25,0	g
	Bentone EW		2,0	g
5	Trietanolamina		1,8	g
	Agua destilada	hasta	100,0	g

Preparación:

Análogamente al Ejemplo 17.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 3 de Mayo de 1.973, bajo el N° P 23 22 232.4, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

25 Los puntos de invención propia y nueva, que se

27-2-75

A handwritten signature or initials, possibly "Rg", written in dark ink.

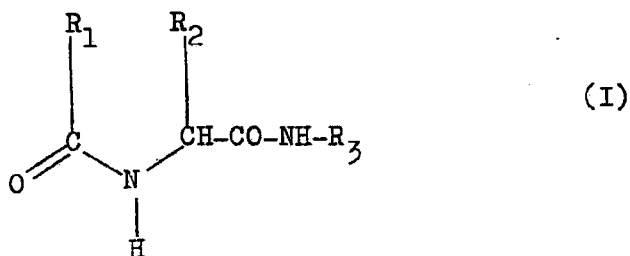
-7 MAR



425215

presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

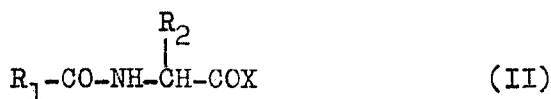
5 1ª.- Procedimiento para la producción de nuevas amidas de acilaminoácidos de la fórmula general I,



10

en que R<sub>1</sub> significa un radical alcoholo inferior o un grupo arilo; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o R<sub>2</sub> juntamente con R<sub>1</sub> significa un grupo alcoholeno, y R<sub>3</sub> significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 8 a 22 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

15



20

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido al comienzo y X representa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un radical alcoxi, ariloxi o aciloxi, con una amina de la fórmula general III,



25

en la que R<sub>3</sub> es como se ha definido al comienzo.

27-2-75

425215

10 MAR 1975

2<sup>o</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

5 3<sup>o</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -20 y +200°C.

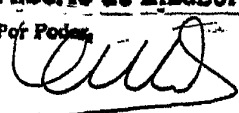
10 4<sup>o</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup>, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente activador de ácidos y eventualmente en presencia de una base.

15 5<sup>o</sup>.- Procedimiento para la producción de nuevas amidas de acilaminoácidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 MAR. 1975

P. A. Alberto de Elcáburu  
Por Poder  


27-2-75

LEG/.



-21-