

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

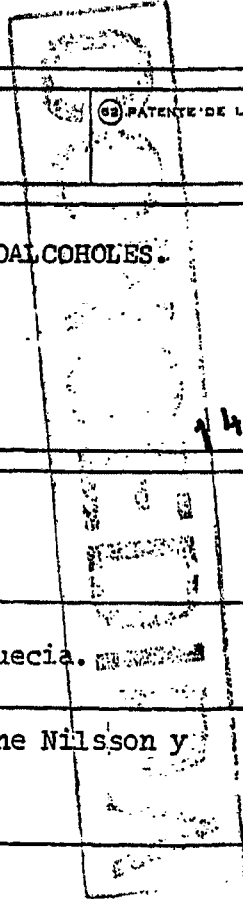


ESPAÑA

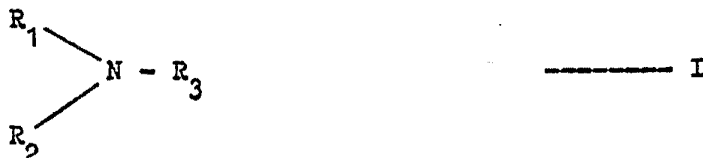
10 ES	11 NUMERO 457.955	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO 15.971/76	32 FECHA 20 de abril de 1.976	33 PAIS Suecia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMINOALCOHOLES.		
71 SOLICITANTE (S) AB FERROSAN.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Celsiusgatan 35, 201 10 Malmö 1, Suecia.		
72 INVENTOR (ES) Sven Erik Harry Hernestam, Nils Arne Nilsson y Lars-Olof Willard.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.		



La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar aminoalcoholes, de fórmula general:



5 en la que R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada o un grupo cicloalquilo sustituido por grupos CH_3 a C_5H_{11} o insustituídos, o un grupo alquilo conteniendo un grupo cicloalquilo sustituido por grupos CH_3 a C_5H_{11} o insustituido, y R_1 y R_2 contienen entre sí de 10 a 26 átomos de carbono, 10 y R_3 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 2 a 10 átomos de carbono y sustituido por un grupo hidroxilo. La suma de los átomos de carbono en R_1 , R_2 y R_3 es con preferencia de 12 a 32 inclusive.

15 Los compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención tiene nuevas y valiosas propiedades y se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades orales, tal como periodontitis y caries dental.

El procedimiento de la invención para preparar los citados aminoalcoholes, comprende las siguientes reacciones:

20 Reacción a)

Alquilación de una amina secundaria de fórmula:



con un agente alquilante de fórmula:

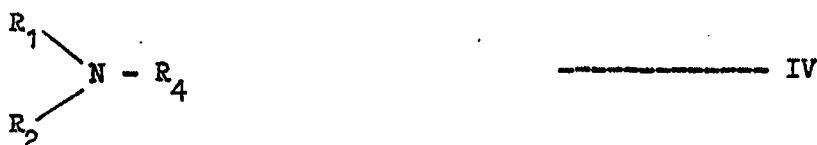


en donde R_3 se define como anteriormente y X es un grupo reactivo, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo éstersulfonato u óxido, o con un óxido de alquileo adecuado.

Reacción b)

5

A partir de una amina terciaria de fórmula:



en la que R_4 es alquilo de cadena recta o ramificada y tiene un grupo convertible o reemplazable por OH ó CH_2OH .

Reacción b1)

10

R_4 contiene halógeno, NH_2 , OAc, $O-CH_2C_6H_5$.

Reacción b2)

R_4 contiene COOEt, CN, CHO ó es $CO(CH_2)_n$ COOEt en donde n es un entero de 0 a 8.

Reacción c)

15

Alquilación de la amina secundaria



con un agente alquilante de fórmula

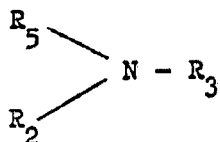


en donde X es halógeno o un grupo éstersulfónico orgánico.

20

Reacción d)

A partir de una amina terciaria de fórmula:



----- VII

en la que R_5 contiene un grupo tal que R_5 es fácilmente convertible a R_1 .

5 Reacción d1)

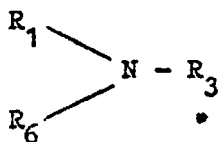
R_5 contiene halógeno o un doble enlace.

Reacción d2)

R_5 contiene un grupo carbonilo o es $CO(CH_2)_m H$ en donde m es un entero de 0 a 25.

10 Reacción e)

A partir de una amina terciaria de fórmula:



----- VIII

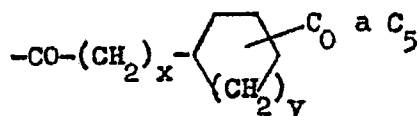
en la que R_6 contiene un grupo tal que R_6 es fácilmente convertible a R_2 .

15 Reacción e1)

R_6 contiene halógeno o un doble enlace.

Reacción e2)

R_6 contiene un grupo carbonilo o es



20 en donde la suma de x e y es de 0 a 20.

Reacción a)

25 La amina secundaria se hace reaccionar con un haloalcohol o un éstersulfonato orgánico de fórmula III o un óxido de alquileo, en un disolvente orgánico, tal como benceno o xileno. Cuando se utiliza como agente alquilante un haloalca-

5 nol o éstersulfonato orgánico de fórmula III, es preferible efectuar la reacción en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo trietilenamina o carbonato de potasio. Alternativamente, un exceso del compuesto de fórmula II puede servir como agente aceptor de ácido. La reacción se efectúa con preferencia a temperatura elevada, por ejemplo 75 a 200°C, en un autoclave.

La síntesis anteriormente descrita se puede efectuar para todos los aminoalcoholes sustituidos de fórmula general I.

10 Reacción b)

El compuesto



15 se sintetiza en la forma descrita en a). Los grupos NH_2 de la cadena lateral R_4 se protegen mediante Ac. El halógeno se reemplaza por OAc mediante tratamiento con AgOAc en HAC a 100°C. OAc se puede hidrolizar mediante un álcali. El NHAc se hidroliza a NH_2 y el grupo NH_2 se convierte a OH por tratamiento con $NaNO_2$ en solución ácida.

20 El grupo $CH_2C_6H_5$ se separa por reducción de forma convencional.

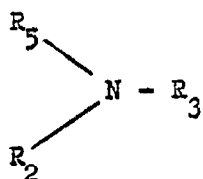
Los grupos COOEt, CHO y $CO(CH_2)_n$ COOEt se reducen con $LiAlH_4$ de forma convencional.

Reacción c)

25 Esta reacción se efectúa bajo las mismas condiciones que la reacción a).

Reacción d)

El compuesto



----- VII

5

se sintetiza en la forma descrita en a). Los grupos NH_2 de la cadena R_5 se protegen mediante Ac. El halógeno se separa por tratamiento con $LiAlH_4$ de forma convencional. Los dobles enlaces se separan por reducción catalítica de forma convencional.

Los grupos carbonilo se separan según el método de Huang-Minlons y el grupo CO de $CO(CH_2)_m H$ se reduce a un grupo CH_2 con $LiAlH_4$ de forma conveccional.

Reacción e)

10

Las reacciones se efectúan bajo las mismas condiciones que la reacción d).

15

Los compuestos obtenidos según la presente invención se pueden incorporar en preparados para higiene dental y/u oral junto con vehículos y excipientes convencionales. Dichos preparados constituyen una característica más de la presente invención.

20

Las enfermedades orales, periodontitis y caries dental, en el hombre, parece ser el resultado de complejas interacciones biológicas de diversos organismos de los cuales está compuesta la placa dental. La periodontitis crónica, quizá la causa más común de la pérdida de dientes, es un proceso inflamatorio de los tejidos soporte de los dientes y aproximadamente tan prevaliente como la caries dental.

25

El desarrollo de enfermedades de los dientes tiene una causa común, es decir la placa dental. La placa dental es un depósito sobre la superficie de un diente que contiene, por ejemplo, restos alimenticios que actúan como un medio para

una flora bacterial variable. Conduce a una estructura especial de una placa dura insoluble en agua seguido por el inicio de caries y de enfermedades periodontales inflamatorias en esta región.

5 En el campo de la higiene oral y dental existe una gran variedad de preparados utilizados como agentes de limpieza e higiénicos para la actividad oral. Se pueden utilizar en pastas de dientes, tabletas, etc. Se ha sugerido una amplia
10 variedad de agentes químicos y biológicos con el fin de retardar las placas dentales después de formarse, o para proteger los dientes contra las enfermedades resultantes. Sin embargo, la separación mecánica de la placa dental es hasta la fecha el método más eficaz. La investigación química hacia la inivición de placas implica diferentes grupos de compuestos, antibióticos,
15 agentes quemoterapéuticos y desinfectantes, compuestos fluorados, fosfatasas orgánicas, compuestos formadores de quelatos, emulsionantes, etc. Algunos ejemplos son penicila (antibióticos), clorhexidina y 8-hidroxiquinolina (desinfectantes), tetraacetato de etilendiamina (compuesto formador de quelatos), fluoruro sódico (fortalecedor del esmalte dental).
20

 Algunos de tales compuestos tienen efectos demasiado insignificantes. Otros, tales como los antisépticos y antibióticos, están expuestos probablemente a producir efectos peores que las enfermedades como tales y todavía otros muestran
25 una cierta toxicidad, por ejemplo los compuestos de fluor. El fluoruro sódico no se puede utilizar como compuesto antiplacas, pudiéndose emplear, bajo una fuerte supervisión, como compuesto reforzador del esmalte dental).

 Parece claro que la formación de placas es de una naturaleza muy complicada y que para su separación química
30

es necesario el empleo de compuestos que tengan una estructura química especial sin un efecto antibacterial pronunciado y que tengan una toxicidad muy baja.

5 Los compuestos obtenidos según el proceso de la presente invención han sido sometidos a intensivos ensayos in vitro e in vivo y comparados con sustancias de referencia que clínicamente se están utilizando actualmente.

10 El efecto inhibitor de placas ha sido estudiado en la denominada boca artificial originalmente descrita por Pigman et al. (J. dent. Res. 31, 627, 1952), pero posteriormente modificada (Naylor et al., "Dental Plaque", 1969); véase también la Patente belga No. 841.001.

15 Tales ensayos con las presentes sustancias han demostrado que las mismas ejercen un claro efecto de inhibición de placas, mucho mayor que la clorhexidina. La clorhexidina tiene, además de su actividad antiséptica, efectos secundarios indeseados, tales como coloración de los dientes y desarrollo de resistencia por uso continuado. Los resultados del ensayo han demostrado que incluso después de 14 días no se forman
20 placas.

Para los ensayos in vivo de un efecto inhibitor de placas, los perros han resultado ser los animales experimentales adecuados (Egelberg: Odont. Revy 16, 31-41, 1965).

25 Los ensayos han sido realizados proporcionando a los perros alimentos duros y diversas limpiezas de dientes durante un periodo de 14 días, tras los cuales los perros alcanzaron un estado muy bueno de los dientes, es decir dientes limpios sin caries ; las bolsas gingivales y otras membranas de la cavidad oral clínicamente no tienen objeciones.

30 Después de estas semanas de tratamiento, se ini-

Las formulaciones preferidas clinicamente utilizadas son dentífricos, pastas o polvos, enjuagues orales, pulverizaciones orales, goma de mascar, tabletas, etc. En los preparados, los compuestos se pueden utilizar en concentraciones de 0,1 a 5% pudiéndose utilizar también junto con otras sustancias farmacologicamente activas, por ejemplo fluoruro sódico, 6-n-amil-m-cresol, alcohol 2,4-diclorobencílico.

La invención se clarificará adicionalmente por los siguientes ejemplos.

10

EJEMPLO 1

N-n-butil-hexadecanamida

15

Se añade una cantidad de 137,4 g de cloruro de palmitoilo en 100 ml de éter etílico, bajo agitación a temperatura ambiente, a 80,5 g de n-butilamina en 700 ml de éter etílico. La agitación se continúa bajo suave reflújo durante 1 hora. El precipitado se forma y se lava totalmente con agua. El producto de reacción se recrystaliza en etanol para dar 148,4 g del compuesto del título, punto de fusión 74-76°C.

20

EJEMPLO 2

Hidrocloruro de N-n-butil-cetilamina

25

30

Se añade una cantidad de 101,7 g de N-n-butil-hexadecanamida, bajo agitación, a 25,8 g de suspensión de LiAlH_4 en 2,5 litros de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se refluye durante 48 horas y se descompone entonces por adición lenta de agua e hidróxido sódico. El precipitado se filtra. La solución en tetrahydrofurano se seca y evapora. El residuo se destila, p.e. 131-140°C/0,06 mm de mercurio. Rendimiento 86,2 g. La base se disuelve en éter etílico y el hidrocloruro se precipita con ácido clorhídrico en acetato de etilo. El hidrocloruro en bruto se recrystaliza en agua proporcionando el

compuesto del título, p.f. 240-241°C.

EJEMPLO 3

Ester de monometilo de N-n-butil-N-cetil-adipamida

5 Una solución de 44,5 g de éster de monometilo de
cloruro de adipoilo en 120 ml de tolueno se añade gota a gota,
a 20-25°C, a una mezcla de 80 g de N-n-butil-cetilamina y 27,7 g
de trietilamina en 500 ml de tolueno. La mezcla de reacción se
agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución en
tolueno se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se
10 evapora. La separación del tolueno proporciona al compuesto del
título en bruto. Rendimiento 109,8 g.

EJEMPLO 4

N-n-butil-N-cetil-6-amino-1-hexanol (Compuesto A)

15 Se añaden bajo agitación una cantidad de 88,2 g
de éster de monometilo de N-n-butil-N-cetil-adipamida en bruto
en 600 ml de éter etílico, a 53,9 g de suspensión de LiAlH_4
en 2 litros de éter etílico. La mezcla de reacción se refluxe
durante 65 horas y se descompone luego por lenta adición de agua
e hidróxido sódico. El precipitado se filtra. La solución etérea
20 se seca y evapora. El aceite residual se destila para dar 62,6 g
del compuesto del título, punto de ebullición 155-157°C/0,03 mm
de Hg. La base se disuelve en éter y el hidrocloreuro se precipi-
ta con ácido clorhídrico en acetato de etilo. Después de la re-
cristalización en acetato de etilo, el punto de fusión es de
25 58-59°C.

EJEMPLO 5

N-etil-N-n-octil-etanolamina

30 Una mezcla de 15,7 g de etil-n-octilamina, 5 g
de óxido de etileno y 100 ml de etanol al 96%, se mantiene a
100°C durante 1 hora en un autoclave de acero. La mezcla de

reacción se destila para proporcionar 16,2 g de N-etil-N-n-octil-etanolamina, p.e. 85-87°C/0,2 mm Hg, $n_D^{22} = 1,4490$.

El hidrocloreuro no es cristalino.

EJEMPLO 6

5 N,N-di-n-octil-3-amino-1-propanol

Se refluje durante 24 horas una mezcla de 24 g de di-n-octilamina, 10 g de 3-cloro-1-propanol y 11 g de trietilamina en 200 ml de tolueno. La solución en tolueno se lava dos veces con agua para separar el hidrocloreuro de trietilamina formado y se evapora luego. El residuo se destila para proporcionar 19,9 g de N,N-di-n-octil-3-amino-1-propanol, p.e. 125-130°C/0,01 mm Hg, $n_D^{22} = 1,4613$.

El hidrocloreuro no es cristalino.

EJEMPLO 7

15 Pasta de dientes

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto A	2 % en peso
Fosfato dicálcico	50 %
Sorbitol	6 %
20 Glicerol	18 %
Carboximetilcelulosa sódica	2 %
Laurilsulfato de sodio	1 %
Sacarina sódica	0,1%
Aceite de piperment	0,9%
25 Agua hasta	100%

EJEMPLO 8

Goma de mascar

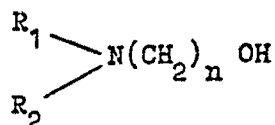
<u>Núcleo</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto A	2 % en peso
30 Fructosa	50 % en peso

	<u>Núcleo</u>	<u>Cantidad</u>
	Glicerol	5 % en peso
	Manitol	30 %
	Base de goma	2 %
5	Carboximetilcelulosa	10 %
	Ciclamato sódico	1 %
	<u>Revestimiento</u>	
	Cera de carnauba conteniendo:	
	Fructosa	9 % en peso
10	Goma arábiga	5 % en peso
	Dextrina	2 % en peso
	Sazonante	
	(Los materiales de núcleo se mezclan a 50°C)	

	<u>EJEMPLO 9</u>	<u>Cantidad</u>
15	<u>Tableta mascable</u>	
	Compuesto A	20 gramos
	Sorbitol	800
	Almidón de patata	150
	Solución acuosa al 5% de gelatina	30
20	Aceite de pipermit	-
	Ciclamato sódico	2
	Sacarina sódica	1
	Se tabletean a 1.000 tabletas con 2 % de compuesto A.	

	<u>EJEMPLO 10</u>	<u>Cantidad</u>
25	<u>Líquido para enjuagado de la boca</u>	
	Compuesto A	1 % en peso
	Glicerol	10 %
	Etanol	15 %
	Ciclamato sódico	1,0%
30	Sacarina sódica	0,1%
	Sabor a mentol	0,1%
	Agua	ad 100

Tabla 1



R_1	R_2	n	p.f. a) p.e., °C.	n_D^{22} b)	PIE e)
n-C ₈	C ₂	2	85/0,2 mm Hg	1,4490	(+)
n-C ₈	C ₂	6	78-81		+
n-C ₈	n-C ₄	3	115-118/0,6 mm Hg	1,4510	++
n-C ₈	n-C ₄	4	126-128/0,6 mm Hg	1,4545	(+)
n-C ₈	n-C ₅	2	100-105/0,05 mm Hg	1,4502	+++
n-C ₈	n-C ₅	5	90-100/0,05 mm Hg	1,4570	+++
n-C ₈	n-C ₈	2	98/0,1 mm Hg	1,4543	+++
n-C ₈	n-C ₈	3	125-130/0,1 mm Hg	1,4613	+++
n-C ₈	C ₆ c)	4	148-150/0,4 mm Hg	1,4746	(+)
n-C ₁₀	n-C ₄	3	114-117/0,2 mm Hg	1,4542	+++
n-C ₁₀	n-C ₄	4	121-124/0,2 mm Hg	1,4572	+++
n-C ₁₀	C ₄ d)	3	93-95/0,01 mm Hg	1,452	+++
n-C ₁₀	C ₄ d)	4	110-112/0,01 mm Hg	1,454	+++
n-C ₁₁	C ₂	4	90-92		+++
n-C ₁₁	C ₂	5	71-73		++
n-C ₁₁	C ₂	6	98-100		++
n-C ₁₄	C ₄ d)	3	53-54		+++
n-C ₁₄	C ₄ d)	4	57-58		+++
n-C ₁₆	C ₂	2	76-78		+++
n-C ₁₆	C ₂	4	92-94		+++
n-C ₁₆	n-C ₄	4	59-60		+
n-C ₁₆	n-C ₄	6	58-59		+++
			155-157/0,03 mm Hg	1,4620	+++
n-C ₁₈	n-C ₈	2	80-82		+
n-C ₁₈	n-C ₈	4	60-62		+
n-C ₁₈	n-C ₈	6	54-56		(+)

- a) Sal hidrocioruro (los p.f. están sin corregir)
- b) Base
- c) Ciclohexilo
- d) Isobutilo

5 e) +++ = actividad muy buena

++ = actividad buena

+ = actividad regular

(+) = actividad débil

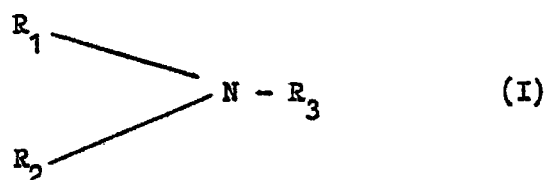
PIE = efecto inhibidor de placas

10 Compuesto A = N-n-butil-N-cetil-6-amino-1-hexanol.

15 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de aminoalcoholes, de fórmula general:



5. en la que R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada o un grupo cicloalquilo sustituido por grupos CH_3 a C_5H_{11} o insustituido, o un grupo alquilo conteniendo un grupo cicloalquilo sustituido por grupos CH_3 a C_5H_{11} o insustituido, y R_1 y R_2 contienen conjuntamente de 10 a 26 átomos de carbono y R_3 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 2 a 10 átomos de carbono y sustituido por un grupo hidroxil; caracterizado porque para preparar N-n-butil-N-acetil-6-amino-hexanol, se hace reaccionar N-n-butil-cetil-15 amina con 6-halo-1-hexanol.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar N-n-butil-N-cetil-6-amino-1-hexanol, se hace reaccionar N-n-butil-cetilamina con un monoéster de cloruro de adipoilo y se reduce el monoéster de N-n-butil-N-cetil-adipamida obtenido con $LiAlH_4$.

25 3.-Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque para preparar N-n-butil-N-cetil-6-amino-1-hexanol, se hace reaccionar N-cetil-6-amino-1-hexanol con cloruro de butirilo y se reduce el producto obtenido con $LiAlH_4$.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque para preparar N-n-butil-N-cetil-6-amino-1-hexanol, se hace reaccionar N-n-butil-6-amino-1-hexanol con

cloruro de palmitoilo y se reduce el producto obtenido con LiAlH_4 .

5.- Procedimiento de obtención de aminoalcoholes, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 SET. 1977

Madrid,

AB FERROSAN

7 DE SET. 1977
D. D. Encarnación I. Suarez

