

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con las disposiciones en la presente de la Ley y del Reglamento de la Propiedad Industrial.

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	473744		
		22	FECHA DE RESERVA		
			28 SET. 1973		

20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 52 034.3	15 noviembre 1976	República Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DIESTERES DE ACIDO 4-DIALQUILAMINOPTALICO.		
71 SOLICITANTE (S) BASF AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 6700 Ludwigshafen, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES) Dr. HELMUT HOCH., Dr. WERNER KUESTERS, Dr. KARL SEIB.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO y POMBO.		

La invención se refiere a un procedimiento para preparar sustancias antisolares para la piel humana, mas particularmente para preparar diésteres de ácido 4-dialquilaminofáltico.

- 5 Es conocido que la luz de 297 nm causa la mayor reacción eritemática. Hacia la zona de hondas cortas se presenta un mínimo a aprox. 280 nm y nuevamente un aumento del efecto eritemático a 250 nm. La curva correspondiente que se denomina curva ideal media de eficiencia eritemática presenta un máximo a 297 nm. Puesto que
- 10 en el caso de la luz solar las hondos por debajo de 290 nm son totalmente absorbidas por la capa de ozono de la estratosfera, para determinar los efectos biológicos de la luz solar es decisiva solamente la región por encima de 290 nm. Cuando se compara la curva que se obtiene por ejemplo con una fuente de luz artificial con
- 15 aquella de la luz solar, la muy variada distribución de intensidad de luz solar produce un desplazamiento del máximo hacia 307 nm. De manera que se trata de una zona de honda relativamente pequeña que causa eritema ( $307 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$ ).
- 20 Por lo tanto, un agente antisolar deberá presentar una fuerte absorción en la región ultravioleta en la zona a partir de 307 nm. Que tal filtro ultravioleta sea o no un filtro antisolar apropiado para la piel humana viene determinado por otros factores que se analizan a continuación:

25

Deberá presentar una elevada capacidad de filtración en la región eritemática y al mismo tiempo una elevada permeabilidad para la energía de bronceamiento. Deberá ser excelentemente compatible con la cutis y mucosa y no ser tóxico. No deberá ser sensible a la oxidación o sufrir alteraciones o descoloraciones bajo radiación ultravioleta. La sustancia tendrá que ser estable al almacenamiento y no deberá tener olor propio. Deberá ser compatible con los medios que se usan en la cosmética y fácil de preparar industrialmente.

Los filtros UV conocidos frecuentemente presentan la desventaja de que son inestables al almacenamiento, frente a la radiación ultravioleta o radiación visible y/o al aire, se transforman en productos de descomposición descolorados, ensucian la ropa y hasta irritan la piel. Puesto que las sustancias antisolares frecuentemente son usadas por personas que trabajan al aire libre o que hacen deportes, como por ejemplo natación y buceo, es preciso que estos productos no sean fácilmente lavados de la piel por agua o sudor.

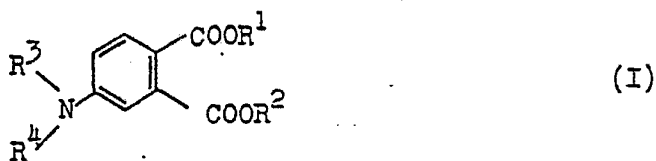
Hay relativamente pocas sustancias que más o menos complen con estos requisitos. De la literatura, por ejemplo de la revista "Fette, Seifen, Anstrichmittel", año 71, páginas 46 hasta 48 (1969) o de la publicación de solicitud de patente alemana DOS 20 32 914, se sabe que entre las muchas sustancias analizadas tienen un efecto antisolar propicio solamente los ésteres del ácido p-aminobenzoico o los ésteres del ácido p-dimetilaminobenzoico con derivados de benzofenona.

Los preparados que contienen el etiléster del ácido p-aminobenzoico como filtro ultravioleta son desventajosos en que se descoloran al estar expuestos al aire, de manera que descoloran la preparación empleada y manchan la ropa. Los ésteres del ácido p-dimetilamino-  
5 benzoico tienden menos a descolorarse, pero son considerablemente solubles en agua de manera que el producto que se aplica en una capa delgada sobre la piel se quita fácilmente con agua o sudor, por lo que ofrece poca protección contra eritema.

10 Según la publicación de solicitud de patente alemana DAS 17 17 102 se puede evitar este inconveniente de la solubilidad demasiado elevada, empleando los ésteres de alcoholes superiores con 5 a 18 átomos de carbono del ácido 4-dimetilaminobenzoico. Pero las propiedades de estos ésteres tampoco son enteramente satisfactorios  
15 y se recomienda adicionarles agentes estabilizadores o antioxidantes.

Se ha encontrado que reúnen en forma excelente las propiedades que se exigen de un producto antisolar los compuestos de la fórmula I

20



25 en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y significan un radical alquilo con 1 a 18 átomos de carbono y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes

y significan un radical alquilo con 1 a 12 átomos de carbono.

El objeto de la invención es por lo tanto una sustancia antisolar para la piel humana, caracterizada por contener un diéster de  
5 ácido 4-dialquilaminofáltico de la fórmula I.

Como radicales  $R^1$  y  $R^2$  sean mencionados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, amilo, iso-amilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, laurilo, miristilo,  
10 palmitilo y estearilo.

Como radicales para  $R^3$  y  $R^4$  sean mencionados, por ejemplo, metilo, etilo, sec.-butilo, n-amilo, iso-amilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-etilhexilo, n-nonilo, n-decilo y undecilo.  
15

De los radicales alquilo mencionados se prefieren los radicales con 1 a 6 y 10 a 18 átomos de carbono para  $R^1$  y  $R^2$ ; para  $R^3$  y  $R^4$  se prefieren los radicales con 1 a 6 especialmente 1 a 4 átomos  
20 de carbono.

Los compuestos que se pueden emplear según la invención son los siguientes:

25 Dimetiléster de ácido 4-dimetilamino-ftáltico,

- dietiléster de ácido 4-dimetilamino-ftálico,  
dibutiléster " " " ,  
dimetiléster de ácido 4-dietilamino-ftálico,  
di-n-hexiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico,  
5 di-n-octiléster " " ,  
di-n-deciléster " " ,  
di-lauriléster " " ,  
di-miristiléster " " ,  
di-palmitiléster " " ,  
10 di-esteariléster " " ,  
dimetiléster de ácido 4-N-metil-N-etilaminoftálico,  
dimetiléster de ácido 4-N-butil-N-metilaminoftálico,  
dimetiléster de ácido 4-N-butil-N-etilaminoftálico,  
dimetiléster de ácido 4-N-hexil-N-metilaminoftálico,  
15 dimetiléster de ácido 4-N-(2-etil-hexil)-N-metilaminoftálico,  
dimetiléster de ácido 4-N-n-decil-N-etilaminoftálico,  
dimetiléster de ácido 4-N,N-dibutilaminoftálico,  
dibutiléster de ácido 4-N-butil-N-etilaminoftálico,  
dibutiléster de ácido 4-N,N-dibutilaminoftálico,  
20 di-n-deciléster de ácido 4-N,N-dietilaminoftálico,  
dibutiléster de ácido 4-N-(2-etilhexil)-N-metilaminoftálico.

- Entre estos compuestos se prefieren el  
dimetiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico,  
25 dietiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico,

- 5 dimetiléster de ácido 4-dietilaminoftálico,  
di-n-deciléster de ácido 4-dimetilaminoftálico,  
di-n-esteariléster de ácido 4-dimetilaminoftálico,  
dibutiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico,  
5 dimetiléster de ácido 4-N-butil-N-etilaminoftálico.

10 Los agentes antisolares se preparan según los métodos conocidos al perito en sustancias o preparaciones cosméticas y contienen generalmente 0,1 a 10, preferiblemente 3 a 7 por ciento en peso de por lo menos uno de los dialquiltalatos a emplear según la invención, en un vehículo o diluyente usual o mezclas de estos últimos con o sin las sustancias auxiliares que suelen emplearse en sustancias cosméticas.

15 Dependiendo de la clase de vehículo o diluyente que se usa, el producto antisolar terminado es, por ejemplo, una solución, un aceite, una crema, pomada, loción, emulsión o un polvo.


20 Algunas de estas preparaciones figuran en la revista "Fette und Seifen", año 53, páginas 694-699 (1951), o la revista "Seifen, Öle, Fette, Wachse", 1955, p. 147.

25 Las sustancias auxiliares cosméticas que se suelen emplear como aditivos son, por ejemplo, emulsificantes, tales como alcoholes grasos etoxilados, ésteres grasos de sorbitol o derivados de

lanolina, espesantes, tales como carboximetilcelulosa o ácido poli-  
acrílico reticulado, agentes de conservación o perfumes.

5 Como excipiente para aceites antisolares se usan, por ejemplo,  
aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva,  
aceite de sésamo, de semilla de algodón, de coco, de pepita de uva,  
aceite de ricino, o aceites minerales, tales como aceite de vasa-  
lina o, particularmente, parafina líquida, ésteres grasos sintéticos  
y glicéridos.

10

El excipiente para pomadas es, por ejemplo, vaselina, lanolina,  
alcoholes de lanolina acuosos, emulsificantes (  Eucerin) y poli-  
etilenglicoles.

15

El excipiente para cremas puede ser en caso de cremas exentas de  
grasa: glicerina, polisacárido, tilosa, en caso de cremas a base  
de grasas y ceras: alcohol cetílico, lanolina, manteca de cacao,  
cera de abejas, ácido esteárico, alcohol esteárico, monoestearato  
de glicerina, aceites y grasas nativos y minerales.

20.

Posibles excipientes para emulsiones son, por ejemplo, mezclas  
de glicolmonoestearato, un aceite vegetal o mineral, tal como  
aceite de almendra, aceite de parafina y vaselina y agua, o  
mezclas de alcohol etílico, lanolina y tragacanto, o mezclas de  
25 alcohol etílico, estearina, agua o tragacanto, glicerina, alcohol

y agua, o mezclas de ácido esteárico, aceite de parafina, alcohol propílico o isopropílico y agua.

5 Los compuestos de la fórmula I presentan, sorprendientemente, un máximo de absorción a 3060 Å y 2330Å lo que llega bastante cerca a la curva ideal media de eficiencia eritemática. Los compuestos no son tóxicos y muy bien compatibles con la piel y no causan irritaciones sobre la piel o mucosa aún cuando se aplican repetidas veces. Sea mencionado sobre todo la ventaja de los compuestos a emplear  
10 según la invención de no alterarse o descolorarse al estar expuestos a radiación ultravioleta o en presencia de oxígeno o aire, de manera que las preparaciones se pueden preparar sin agentes de estabilización o antioxidantes.

15 Los compuestos de la fórmula I son prácticamente insolubles en agua pero bien solubles en aceite o alcohol, de manera que tienen una buena adherencia frente a la acción de agua y sudor. Se pueden elaborar perfectamente en preparaciones o sustancias cosméticas y son fáciles de preparar económicamente.

20 Los diésteres de ácido 4-dialquilaminoftálico se pueden preparar por dimetilación reductiva de un diéster de ácido 4-nitroftálico correspondiente según la publicación de solicitud de patente alemana DOS 24 07 160, o alquilación de un diéster de ácido 4-aminoftálico  
25 según la memoria de patente alemana 871 156.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por dimetilación reductiva de un éster de ácido 4-nitroftálico correspondiente, haciéndolo reaccionar con formaldehído e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación que contiene uno o varios metales con un número atómico de 24 a 29, y en presencia de ácidos orgánicos débiles a una temperatura de 35 a 150°C y una presión de por lo menos 40 atm. de sobrepresión, o por alquilación de un diéster de ácido 4-aminoftálico correspondiente con un dialquilsulfato o haluro alcalino, convenientemente en presencia de una base.

10

Para la dimetilación reductiva rigen las siguientes condiciones:

El formaldehído se puede emplear en forma gaseosa, como solución alcohólica, p. ej. en etanol, o preferentemente en forma de solución acuosa, convenientemente, al 30 hasta 40 por ciento en peso. La sustancia de partida se puede hacer reaccionar con el formaldehído en una cantidad estequiométrica, en exceso, o preferentemente en una relación de 2 a 8, en especial 2 a 3 moles de formaldehído por mol de sustancia de partida.

20

La reacción se efectúa en forma continua o discontinua a una temperatura de 35 a 150°C, preferiblemente 45 a 95°C y especialmente 45 a 70°C, y bajo una presión de 40 atm., como mínimo, preferiblemente de 50 a 250, ventajosamente 70 a 150 y especialmente 70 a 110 atm. Convenientemente, se emplearán disolventes orgánicos

25

inertes bajo las condiciones de reacción, p. ej. alcanoles, especialmente con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, glicoles, p. ej. metiletilenglicol o mezclas correspondientes, preferiblemente en una cantidad de 200 a 1000% en peso, en especial 200 a 400% en peso, referido a los ésteres de partida.

La reacción se lleva a cabo en presencia de ácidos orgánicos generalmente con una constante de disociación de  $1,5 \cdot 10^{-4}$ , como mínimo, preferiblemente  $1,5 \cdot 10^{-4}$  hasta  $1 \cdot 10^{-6}$ , especialmente  $1,5 \cdot 10^{-4}$  hasta  $1 \cdot 10^{-5}$ . Los ácidos que se prefieren son los ácidos carboxílicos alifáticos con 3 a 10 átomos de carbono, sobre todo los ácidos alcanocarboxílicos o alquenocarboxílicos correspondientes, en caso dado sustituidos por grupos hidroxil, ciano, ventajosamente los ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos, tales como el ácido propiónico, butírico, acrílico, maleico, crotonico, isocrotonico, vinilacético, succínico, isobutírico, angélico, tíglico, levulínico, glutárico, valerianico, isovalerianico, trimetilacético, adipico, caprónico, dietilacético, oenántico, pelargónico; sin embargo, también se puede emplear el ácido fórmico, acético, láctico, los ácidos carboxílicos cicloalifáticos, tales como el ácido ciclopropanocarboxílico, el ácido ciclobutanocarboxílico, ciclohexanocarboxílico, ureico, los ácidos carboxílicos heterocíclicos, tales como el ácido furano-2-carboxílico, los ácidos carboxílicos aromáticos o aralifáticos, tales como el ácido benzoico, m-hidroxibenzoico, tereftálico, fenilacético, p-toluico, p-metoxibenzoico, ácido cinámico, palmítico, ácido cólico.

Son especialmente favorables los ácidos alcanocarboxílicos con 3 a 8 átomos de carbono, especialmente el ácido propiónico. Generalmente se usa 0,1 a 0,5, preferentemente 0,1 a 0,3 mol de ácido por mol de éster de partida.

5

Los catalizadores de hidrogenación constan generalmente de uno o varios metales con un número atómico de entre 24 y 29, preferentemente cobalto, cobre, manganeso y/o níquel, p. ej. catalizadores sintetizados correspondientes. Los metales pueden estar contenidos en catalizador también en forma de sus óxidos y/o en mezcla con ácido fosfórico. Los catalizadores ventajosos de la categoría mencionada con 10 tienen entre 3 y 30% en peso de cobre y/o cobalto, entre 0,5 y 10% en peso de manganeso y entre 10 y 80% en peso de níquel, y en caso dado entre 0,1 y 5% en peso de ácido fosfórico, referido a la cantidad de metal.

15

El catalizador de hidrogenación se empleará en la reacción generalmente en una cantidad de 0,5 a 50, preferentemente 2 a 30% en peso; tratándose de níquel Raney, preferentemente de 2 a 5% en peso, referido a los ésteres de partida. Se puede usar mezclado con un material soporte que es apropiado para la reacción, p. ej. dióxido de silicio, ascendiendo la cantidad de catalizador en la mezcla con el material soporte generalmente, a 10 hasta 40% en peso. Son apropiadas las siguientes mezclas catalíticas:

25

- a) 70,5% Ni, 19,7% Co, 5,4% Mn, 4,2% ácido fosfórico;
- b) 15% Ni, 6,1% Cu, 1,4% Mn, 0,9% ácido fosfórico y SiO<sub>2</sub>;
- c) 15% Ni, 5,2% Cu, 1,3% Mn sobre SiO<sub>2</sub>.

5 Resulta especialmente ventajoso emplear níquel Raney. Por regla general se agregará a la mezcla de reacción al comienzo y durante la reacción la cantidad en hidrógeno suficiente para que se ajuste constantemente una presión de reacción propicia, que convenientemente estará comprendida entre 40 y 150 at. Para este ajuste de  
10 presión también se pueden emplear gases inertes, tales como nitrógeno. Los tiempos de residencia en el espacio de reacción generalmente se hallan entre 15 y 600 minutos.

15 La reacción puede realizarse en la siguiente forma: Se introduce el éster de partida y el formaldehído, en caso dado conjuntamente con el disolvente, en un reactor, se agrega el catalizador y el ácido y se enjuaga el espacio de reacción con nitrógeno. Luego se introduce hidrógeno hasta que se ajuste la presión de reacción antes mencionada. Ahora se ajusta la mezcla de reacción a la tem-  
20 peratura mencionada y se mantiene a esta temperatura continuando introducir hidrógeno hasta que la reacción ya no consume más hidrógeno. A continuación, se enfría la mezcla de reacción y se filtra. Del filtrado se aísla el producto final según los métodos convencionales, p.ej. agregando agua, separando la fase orgánica inferior de la mezcla  
25 bifásica y destilando en forma fraccionada.

Los dialquilésteres de ácido N,N-dialquilaminoftálico de la fórmula I en los cuales los radicales R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y significan alquilo con más de un átomo de carbono, se pueden preparar según uno de los métodos especificados a continuación:

5

La alquilación de dialquiléster de ácido 4-amino-ftálico con un dialquilsulfato, alquilhaluro, clorosulfato, trialquilfosfato o alquilsulfato aromático, método que se describe en términos generales, p. ej. en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie",  
10 tomo 11/1, p. 205-222 y p. 34-43.

Los dialquilésteres de ácido 4-aminoftálico se preparan partiendo de los compuestos 4-nitro mediante reducción catalítica de sus soluciones alcohólicas con níquel Raney a 60 - 80°C, y 5 a 50 bares de  
15 presión de hidrógeno (véase Houben-Weyl, tomo 11/1, p. 363). Otra posibilidad consiste en preparar el compuesto amino a partir del compuesto nitro según el método general detallado en Houben-Weyl, tomo 11/1, p. 394 - 406.

20 La dialquilación en el átomo de nitrógeno se realiza en la siguiente forma: sobre un mol de compuesto amino se hace actuar un mol de trialquilfosfato o 2 moles de dialquilsulfato durante dos horas a temperatura de ebullición. Al cabo de este tiempo, la reacción generalmente es completa. Luego, se enfría la mezcla de reacción  
25 a 50°C y se mezcla la preparación viscosa con suficiente amoniaco

acuoso, concentrado para que vuelva bien agitable. A continuación, se hierve aprox. 15 minutos, se separa el dialquiléster de ácido 4-N,N-dialquilaminoftálico y se purifica mediante destilación fraccionada.

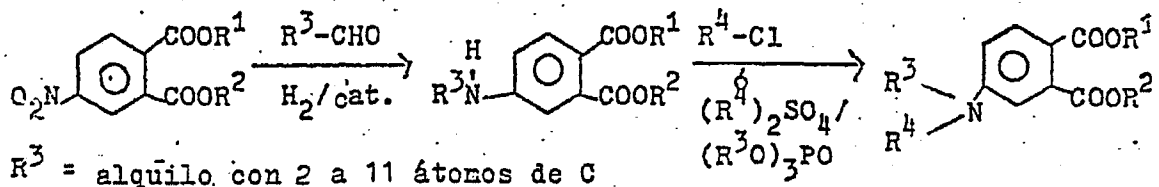
5

En otro procedimiento para la obtención de diéster de ácido 4-dialquilaminoftálico también se parte del compuesto nitro correspondiente que se transforma mediante alquilación reductiva con un aldehído superior, como p. ej. acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, isobutiraldehído, valeraldehído, 2-metilpentanal, 2-etilhexanal en el compuesto de ácido 4-N-monoalquilamino-ftálico. Los diésteres de ácido monoalquilaminoftálico obtenidos se transforman, a continuación, con dialquilsulfatos, alquilhaluros, alquilésteres de ácido clorosulfónico, trialquilfosfatos o alquilsulfonatos aromáticos en los dialquilésteres de ácido 4-dialquilaminoftálico. El siguiente esquema de fórmulas bosqueja el método de síntesis. A base de esta síntesis se pueden obtener sobre todo los compuestos en los cuales  $R^3$  y  $R^4$  son diferentes.

10

15

20



Para la alquilación reductiva son convenientes las siguientes medidas procesuales.

25

El aldehído se emplea en la mayoría de los casos como tal o en solución alcohólica, p. ej. metanólica, o acuosa. La sustancia de partida se hace reaccionar con el aldehído en cantidad estequiométrica o en exceso, preferentemente en una relación de 1 a 1,5, especialmente 1 a 1,2 mol de aldehído por mol de sustancia de partida.

Por lo demás valen las mismas indicaciones acerca de la condiciones de reacción, la ejecución y elaboración que se indicaron para la dimetilación reductiva.

La reacción se puede llevar a cabo en la siguiente forma: Se introduce el éster de partida y el formaldehído, en caso dado conjuntamente con el disolvente, en un reactor, se agrega el catalizador y el ácido y se enjuaga el espacio de reacción con nitrógeno. Luego se introduce hidrógeno hasta que se ajuste la presión de reacción antes mencionada. Ahora se ajusta la mezcla de reacción a la temperatura mencionada y se mantiene a esta temperatura continuando introducir hidrógeno hasta que la reacción ya no consume más hidrógeno. A continuación, se enfría la mezcla de reacción y se filtra. Del filtrado se aísla el producto final según los métodos convencionales, p. ej. agregando agua, separando la fase orgánica inferior de la mezcla bifásica y destilando en forma fraccionada.

La alquilación ulterior del alquiléster de ácido 4-monoalquilamino-

ftálico con dialquilsulfato, alquilhaluro, alquiléster de ácido  
clorosulfónico, trialquilfosfato o alquilsulfonatos aromáticos se  
realiza en la forma que se describe en términos generales en Houben-  
Weyl, Methoden der organischen Chemie, tomo 11/1, p. 205 - 222 y  
5 p. 34 - 43.

Se procede, por ejemplo, de tal forma que se mezclan los dialquil-  
ésteres de ácido 4-monoalquilaminoftálico con cantidades estequio-  
métricas de alquilbromuro, alquilyoduro, dialquilsulfato, alquil-  
10 éster de ácido toluenosulfónico, o aprox. 0,5 mol de trialquilfos-  
fato por mol de compuesto alquilamino, a una temperatura de entre  
25 y 50°C cuando se trata de alquilbromuros o alquilyoduros y entre  
100 y 200°C en caso de dialquilsulfatos, alquiléster de ácido  
toluenosulfónico, trialquilfosfatos durante el tiempo suficiente  
15 para que ya no pueda verificarse ningún resto de compuestos mono-  
alquilamino. A continuación, se introduce la mezcla enfriada a tem-  
peratura ambiente y bajo agitación en un exceso de una solución  
de amoníaco acuosa, concentrada, se hierve aprox. 30 minutos y se  
separa la amina separada. El dialquiléster de ácido 4-dialquilamino-  
20 ftálico bruto se purifica generalmente, por destilación fraccionada  
a presión reducida.

#### Ejemplo 1

Dimetiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico:90 partes de dimetil-  
25 éster de ácido 4-nitroftálico se suspenden en 580 partes de metanol

y después de agregar 90 partes de solución acuosa de formalina (al 40%), 18 partes de ácido propiónico y 9 partes de níquel Raney, se hidrogena a 60°C y 100 bares de presión de hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno se separa la mezcla del catalizador por filtración y se diluye la solución metanólica con 2000 partes de agua. El dimetiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico que comienza separarse en forma de aceite cristaliza, una vez eliminada la fase acuosa, en cristales incoloros. Se obtienen 75 partes de dimetil-éster de ácido 4-dimetilaminoftálico con un punto de fusión de 54 a 57°C, lo que corresponde a un rendimiento de un 85% de la teoría.

Ejemplo 2

Dietiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico

64 partes de dimetiléster de ácido 4-nitroftálico se disuelven en 560 partes de metanol y una vez agregados 90 partes de solución acuosa de formalina (al 40%), 18 partes de ácido propiónico y 9 partes de níquel Raney, se hidrogena a 60°C y 100 atm. de presión de hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno, se separa la mezcla del catalizador por filtración y se diluye la solución metanólica con 2000 partes de agua. El éster que comienza separarse como aceite cristaliza cuando se elimina la fase acuosa. Se obtienen 55 partes de dietiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico con un punto de fusión de 62 a 64°C, lo que corresponde a un rendimiento de 86% de la teoría.

Ejemplo 3

Dimetiléster de ácido 4-dietilaminoftálico

108 partes de dietilsulfato se calientan a 60°C. Ahora se introducen 105 partes de dimetiléster de ácido 4-aminoftálico dentro de uno:  
5 60 minutos de tal forma que la temperatura no suba por encima de 85°C. A continuación, se introducen bajo agitación 63 partes de hidróxido de calcio en la mezcla de reacción y entonces se aumenta la temperatura a 115°C y se mantiene 45 minutos a esta temperatura, de manera que el agua formada durante la reacción pueda evaporar. Des-  
10 pués se aumenta la temperatura a 140°C y se mantiene allí 5 horas. La mezcla de reacción viscosa se enfría y se introduce bajo agitación en 1000 partes de amoníaco acuoso (al 25%). Se sigue agitando todavía 30 minutos a 40 - 50°C, se agregan 300 partes de cloroformo y se continúa agitando por unos 15 minutos. La capa de cloroformo  
15 inferior se separa de la capa acuosa superior. Una vez destilado el cloroformo queda un residuo oleico que constituye el dimetiléster de ácido 4-dietilaminoftálico bruto. Este se purifica por destilación al vacío. Se obtienen 104 partes de un aceite incoloro que hierve a 183 - 185°C y 0,3 bar, lo que corresponde a un rendimiento de 78% de la teoría.  
20

Ejemplo 4

Dibutiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico

140 partes dibutiléster de ácido 4-nitroftálico se disuelven en  
25 100 partes de metanol y una vez agregados 120 partes de solución

de formalina acuosa al 30%, 19 partes de ácido propiónico y 10 partes de níquel Raney, se hidrogena a 70°C y 100 atm. de presión de hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno se separa la mezcla del catalizador por filtración y se diluye la solución metanólica con 6000 partes de agua. El éster que comienza separarse como aceite se lava con agua y se seca. Se obtienen 119 partes de dibutiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico con un índice de refracción  $n_D^{18} = 1,5367$ , lo que corresponde a un rendimiento de un 85% de la teoría.

10

$$\lambda_{\max} = 308 \text{ nm y } 232,8 \text{ nm.}$$

#### Ejemplo 5

Dimetiléster de ácido 4-N-n-butil-N-etilaminoftálico

15

90 partes de dimetiléster de ácido 4-nitroftálico se suspenden en 700 partes de metanol y una vez agregados 40 partes de n-butiraldehído, 6 partes de ácido propiónico y 10 partes de níquel Raney, se hidrogena a 60°C y 100 bares de hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno se separa la mezcla del catalizador por filtración y se diluye la solución metanólica con 2500 partes de agua. El dimetiléster de ácido 4-n-butilaminoftálico se separa en forma de aceite, y la fase acuoso-metanólica se elimina. Se obtienen 95 partes de dimetiléster de ácido 4-n-butilaminoftálico bruto que se elabora ulteriormente sin purificarlo.

20

25

Las 95 partes del dimetiléster de ácido 4-n-butilaminoftálico bruto

se mezclan con 60 partes de bromuro de etilo y se calientan 6 horas a reflujo hasta ebullición. A continuación, se destila el bromuro de etilo excesivo y se mezcla la mezcla de reacción restante con 600 partes de amoníaco acuoso al aprox. 25% en peso, se agita todavía 30 minutos a 50°C, se agregan 300 partes de cloroformo y se sigue agitando otros 15 minutos. Se separa la capa inferior de cloroformo de la superior acuosa y se evapora el amoníaco. Quedan 100 partes de un residuo oleico que constituye el dimetiléster de ácido 4-N-n-butil-N-etilaminoftálico bruto. Este se purifica por destilación al vacío. Se obtienen 82 partes de un aceite incoloro que hierve a 198-202°C y 0,1 bar, lo que equivale a un rendimiento de un 74% de la teoría, referido al dimetiléster de ácido 4-nitroftálico empleado.

15 Ejemplo 6

Di-n-deciléster de ácido 4-dimetilaminoftálico  
98 partes de di-n-deciléster de ácido 4-nitroftálico se suspenden en 1000 partes de metanol y una vez agregados 50 partes de solución de formalina acuosa al 40%, 10 partes de ácido propiónico y 10 partes de níquel Raney se hidrogena a 60°C y 100 at. de presión de hidrógeno. Terminada la absorción de hidrógeno se separa la mezcla del catalizador por filtración y se diluye la solución metanólica con 3000 partes de agua. El di-n-deciléster de ácido 4-dimetilaminoftálico se separa en forma de aceite. Se añaden 400 partes de cloroformo, se agita 15 minutos y se separa la capa de cloroformo.

Evaporado el cloroformo se obtienen 88 partes de di-n-deciléster de ácido 4-dimetilaminoftálico con un punto de fusión de 36 - 39°C, lo que corresponde a un rendimiento de un 90% de la teoría.

5 Ejemplos de preparaciones

Ejemplo 7

Crema antisolar, tipo aceite en agua

	Monoestearato de glicerina	6,0
	alcohol cetílico	6,0
10	alcohol graso etoxilado p.ej. conocido bajo Cremophor A 25	2,0
	alcohol graso etixolado p.ej. conocido bajo Cremophor A 6	2,0
	aceite de parafina	10,0
	miristato de isopropilo	5,0
15	aceite de silicona 350	1,0
	dimetiléster de ácido 4-di- metilaminoftálico	3,0
	1,2-propilenglicol	3,0
	perfume aceitoso	0,2
20	agua	61,6

Ejemplo 8

emulsion antisolar, tipo aceite en agua

	Monoestearato de glicerina	4,0
	alcohol cetílico	1,0
25	Cremophor A 25	1,5

	Cremophor A 6	1,5
	mezcla triglicérida de ácidos saturados de grasas vegetales p.ej. conocidos como Miglyol P 12	5,0
	aceite de parafina	5,0
5	dietiléster de ácido 3-dimetilaminoftálico	5,0
	agente de conservación	0,2
	perfume aceitoso	0,2
	agua	79,6.
10	Ejemplo 9	
	emulsión antisolar, tipo aceite en agua	
	Monoestearato de glicerina	5,0
	Cremophor A 25	2,5
	Cremophor A 6	1,5
15	aceite de sésamo	10,0
	aceite de oliva	5,0
	dibutiléster de ácido 4-dimetilaminoftálico	4,0
	solución de sorbita acuosa p.ej. conocido como Karion F	3,0
20	agente de conservación	0,2
	perfume aceitoso	0,2
	agua	70,6

Ejemplo 10

crema antisolar, blanda, tipo agua en aceite

	Vaselina	25,0
	colestonina	0,5
5	cera microcristalina	0,5
	alcohol cetílico	0,5
	oleildiglicerinéter, p.ej. conocido como Cremophor WO CE 5070	2,0
	dimetiléster de ácido 4-N-n-butyl-N- etilaminoftálico	6,0
10	glicerina	3,0
	7-hidrato de sulfato de magnesio	0,5
	agente de conservación	0,2
	perfume aceitoso	0,3
	agua	67,5

15

Ejemplo 11

emulsión antisolar, tipo agua en aceite

	Vaselina	20,0
	aceite de parafina	15,0
20	éster graso, p.ej. conocido como Cetiol SN	10,0
	cera de carnauba	2,0
	Cremophor WO CE 5070	5,0
	dibutiléster de ácido 4-dimetil- aminoftálico	3,0
25	glicerina	2,0

agente de conservación	0,2
perfume aceitoso	0,3
agua	45,5

5 Ejemplo 12

espuma antisolar (aerosol), tipo aceite en agua

Ácido esteárico	3,5
alcohol cetílico	1,5
Miglyol 812	5,0
10 aceite de parafina	5,0
Cremophor A 25	1,5
di-n-deciléster de ácido 4-di- metilaminoftálico	7,0
dietanolamina	0,5
15 agente de conservación	0,1
perfume aceitoso	0,2
agua	73,4

Envasado: 90% en peso de preparación de sustancia activa

20 10% en peso de gas expansivo 12 (diclorodifluorometano) y  
114 (diclorotetrafluoroetano) en  
la relación 40:60

Ejemplo 13

espuma antisolar (aerosol), tipo aceite en agua

Cremophor A 6	1,5
25 Cremophor A 25	1,5

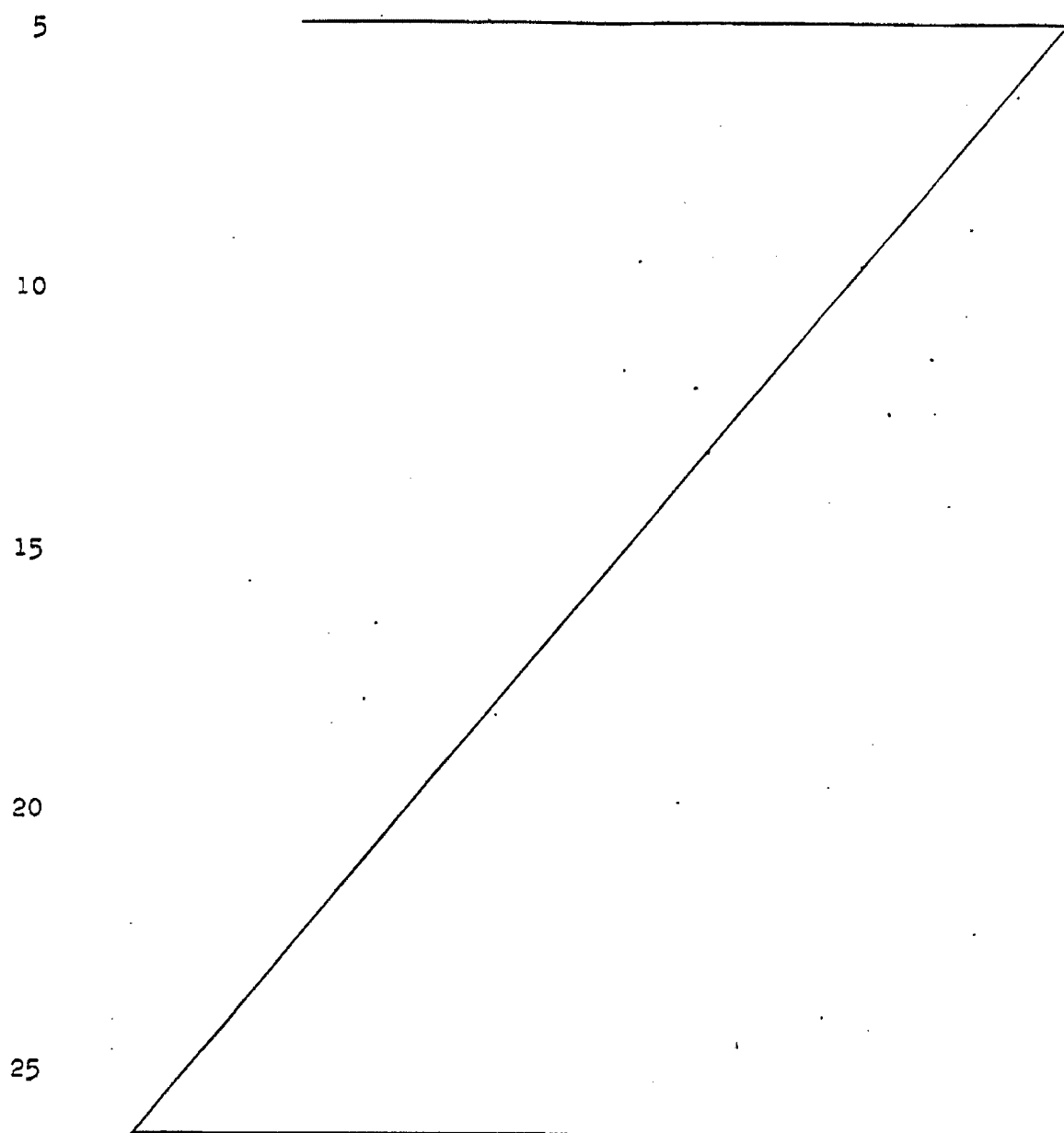
	alcohol cetílico	2,0
	aceite de parafina	4,0
	Miglyol P 12	2,0
	aceite de silicona 350	1,0
5	dimetiléster de ácido 4-di- etilaminoftálico	4,0
	glicerina	6,0
	agente filmógeno y estabilizador de espuma, p.ej. conocido como Luviskol VA 64	1,0
10	agua	81,0

Envasado: 90% en peso de preparación de sustancia activa

10% en peso de gas expansivo 12 (diclorodifluorometano) y  
114 (diclorotetrafluoroetano) en  
la relación 40:60.

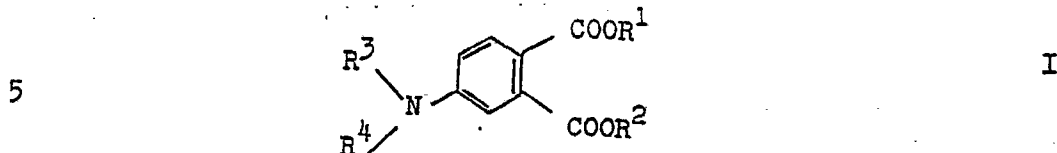
15 Ensayo epicutáneo de dimetiléster de ácido dimetilaminoftálico:  
Para el ensayo se utiliza una solución en aceite de parafina al  
10%. Se aplica sobre la espalda de 50 personas de ensayo, empleán-  
dose un esparadrapo de ensayo tipo. Al cabo de 24 horas se quitó  
el esparadrapo y se determinaron las reacciones en la forma semi-  
20 cuantitativa acostumbrada. Otra evaluación fue realizada 24 horas  
más tarde. En este ensayo no se pudieron determinar en ningún  
caso reacciones positivas o dudosas, de manera que no existe ningún  
indicio del cual podría inferirse que el compuesto tuviese un efecto  
irritativo primario o produjese una sensibilización. De esto resulta  
25 que la sustancia es excelentemente compatible con la piel.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la  
manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las  
disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modifi-  
caciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de diésteres de ácido 4-dialquilaminoftálico, de fórmula I



en la cual  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y significan un radical alquilo con a a 18 átomos de carbono y  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y significan un radical alquilo con 1 a 12 átomos de carbono; útiles como agentes protectores contra la luz para la piel humana; caracterizado porque se hace reaccionar un diéster del ácido 4-aminoftálico correspondiente con un disulfato alcalino, haluro de alquilo, clorosulfonato de alquilo, fosfato de alcalino, haluro de alquilo, clorosulfonato de alquilo, fosfato de trietilo o sulfonato de alquilo aromático como medio alquilante convenientemente, en presencia de una base.

10

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula I,  $R^1$  y  $R^2$  significan radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y  $R^3$  y  $R^4$  son radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula I,  $R^1$  y  $R^2$  significan radicales alquilo con 10 a 18 átomos de carbono y  $R^3$  y  $R^4$  representan radicales alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

25

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de 4-dietilamino-ftalato de dimeti

lo, se hace reaccionar 4-aminofталato de dimetilo con sulfato de dietilo, en presencia de una base.

5 5.- Procedimiento de obtención de diésteres de ácido 4-dialquilaminofталico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 SET. 1978

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. SUAREZ Y PUNZO

p. p. Firmador J. Suarez y Punzo

