



1956

587397

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

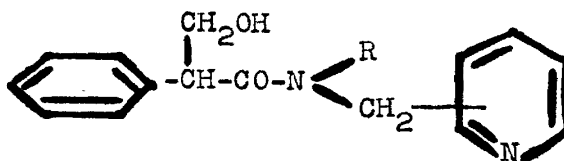
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES CUATERNARIAS"  
a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Sociéte Anonyme, de  
nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenza-  
cherstrasse 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de N-picolil-amidas del ácido trópico.

5. El procedimiento objeto de la presente invención consiste en hacer reaccionar una N-picolil-amida del ácido trópico, la cual responde a la fórmula general siguiente:





1897

en la cual R significa hidrógeno o un radical hidrocarbonado alifático inferior, con un compuesto capaz de formar sales de amonio cuaternarias con las amidas de fórmula general indicada.

5. Las N-picolil-amidas de ácido trópico necesarias a título de materias de partida para la puesta en práctica del presente procedimiento pueden ser preparadas, por ejemplo, por condensación del cloruro de ácido acetil-trópico con una alfa-, beta- o gamma-picolilamina, la cual puede presentar un substituyente en el átomo de nitrógeno amino, y por eliminación subsiguiente de la agrupación acetilo. A título de alfa-, beta- o gamma-picolilaminas N-substituídas se puede utilizar aquellas en las que el substituyente en el átomo de nitrógeno es un radical alcoilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo; un radical alcenilo, por ejemplo alilo; o un radical alcinilo, por ejemplo propinilo.

10. El procedimiento según la presente invención puede ser puesto en práctica haciendo reaccionar, a temperatura ambiente, una N-picolilamida de ácido trópico de fórmula general indicada con la cantidad calculada de un compuesto apropiado para formar sales de amonio cuaternario, tal como por ejemplo, el bromuro de metilo, el yoduro de metilo, el sulfato dimetílico, el sulfato dietílico, el cloruro de bencilo, el bromuro de bencilo, el bromuro de alilo, etc. Se puede, eventualmente, acelerar la reacción calentando la mezcla de reacción. La temperatura de reacción puede ser regulada más fácilmente cuando se añade un disolvente o diluyente.

20. Los compuestos obtenidos por el procedimiento según la presente invención son sales fácilmente solubles en agua, en general bien cristalizadas, que poseen una actividad espasmolítica notablemente más pronunciada que los compuestos de partida. La actividad de los compuestos de partida está cons-

30.

9 18 97

20



tituída por dos componentes, uno papaverínico, y el otro atropínico, mientras que las sales cuaternarias presentan una actividad puramente atropínica.

Los ejemplos siguientes están dados a título de ilustración del presente invento.

5.

E J E M P L O 1.

Se disuelve 27 partes en peso de N-metil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico en 300 partes en volumen de acetona y se añade a la solución 25 partes en peso de yoduro de metilo. Después de un reposo de la solución durante varias horas a 20-25°C, empiezan a separarse cristales. Después de escurrido, se redisuelve y reprecipita los cristales en una mezcla de alcohol y éter. Se obtiene así el metoyoduro de N-metil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico en forma de cristales nigroscópicos que funden a 98-100°C.

10.

15.

E J E M P L O 2.

Se disuelve 4.1 partes en peso de N-(alfa-picolil)-amida de ácido trópico en 50 partes en volumen de acetona, se añade a la solución 2.1 partes en peso de cloruro de bencilo y se calienta la mezcla bajo reflujo durante la noche. Después de evaporación de la acetona, se recristaliza el residuo a partir de una mezcla de alcohol y éter. Se obtiene así el bencilcloruro de N-(alfa-picolil)-amida de ácido trópico en forma de cristales incoloros que funden a 197-198°C.

20.

25.

E J E M P L O 3.

A una solución de 14.2 partes en peso de N-etil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico en 50 partes en volumen de acetona, se añade gota a gota, agitando, 6.3 partes en volumen de sulfato dimetílico. Se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional entre 10 y 15°C utilizando un baño re-

30.



2 156

99 237

frigerante. Poco a poco, y más fácilmente después de adición de cristales de siembra, se separa el metosulfato metílico de la N-etil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico en forma de un polvo cristalino incoloro que puede ser recristalizado en una mezcla de alcohol y éter. Punto de fusión 155-156°C.

5.

E J E M P L O 4.

Se disuelve 8.35 partes en peso de N-alil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico en 50 partes en volumen de acetona, se añade a la solución 3.5 partes en peso de bromuro de alilo y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante una semana. Se evapora la acetona bajo presión reducida y se purifica el alilbromuro de N-alil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico así obtenido, por disolución en alcohol y precipitación con ayuda de acetato de etilo. Se obtiene un aceite espeso, fácilmente soluble en agua.

10.

15.

De la manera descrita en los ejemplos precedentes, se puede preparar los compuestos enumerados a continuación:

- a) el metoyoduro de N-etil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 186-187°C, a partir de N-etil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo,
- b) el metoyoduro de N-propil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico, en forma de un aceite, a partir de N-propil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo,
- c) el metoyoduro de N-butil-N-(alfa-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 125-126°C, a partir de N-butil-N-(alfa-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo,
- d) el metobromuro de N-metil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 131-132°C, a partir de N-metil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico, y de bromuro de metilo,
- e) el metoyoduro de N-metil-N-(alfa-picolil)-amida de ácido

20.

25.

30.



397

- trópico, punto de fusión 133-134°C, a partir de N-metil-N--(alfa-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo,
- f) el butobromuro de N-etil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, en forma de aceite, a partir de N-etil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, y de bromuro de butilo,
5. g) el metoyoduro de N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 108-109°C, a partir de N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo,
- h) el metoyoduro de N-isopropil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 158-159°C, a partir de N-isopropil-N-(gamma-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo,
10. i) el metoyoduro de N-etil-N-(alfa-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 110-111°C, a partir de N-etil-N-(alfa-picolil)-amida de ácido trópico, y de yoduro de metilo, y
15. k) el etoyoduro de N-metil-N-(beta-picolil)-amida de ácido trópico, punto de fusión 140-141°C, a partir de N-metil-N--(beta-picolil)-amida de ácido trópico y de yoduro de etilo.

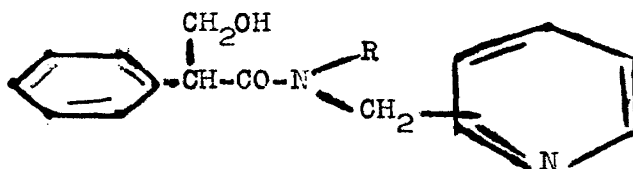
20. La invención en su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 17.516 del 21 de Marzo de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de N-picolil-amidas de ácido trópico, caracterizado porque se hace reaccionar una N-picolil-amida de ácido trópico, la cual responde a la fórmula general siguiente:



en la cual R representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado alifático inferior,

10. con un compuesto capaz de formar sales de amonio cuaternarias con las amidas de la fórmula general anterior.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente cuaternizante es un halogenuro de alcohol inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente cuaternizante es un halogenuro de alilo.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente cuaternizante es el sulfato dimetílico.

20. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente cuaternizante es el sulfato dietílico.

6. Procedimiento para la preparación de sales cuaternarias.

991897



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

Madrid, a 20 de Marzo de 1956

5.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. S.A.

p.a.

J. J. IVERN MIRALLES

P.R.