



19 MAY

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

a favor de Don "WILLIAM ALCALAY MADJAR, de nacionalidad española, residente en Barcelona, calle Balmes, 358, por "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SALES DE ALCOHILAMONIO CUATERNARIO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento especialmente estudiado para la preparación de sales de alcoholamónio cuaternario, mediante el cual es posible obtener rendimientos muy superiores a los que se obtenían por los procedimientos actualmente practicados.

10. La mayoría de sales de amonio cuaternario se obtienen haciendo reaccionar una amina terciaria con un halogenuro de alcohol, dependiendo siempre la facilidad de formación de dichas sales de la constitución de los reac-

228830



tivos.

Por lo que se refiere a los halogenuros de alcohol, los más activos son los yoduros, siguiendo a éstos los bromuros y, finalmente, los cloruros de alcohol. Por otro lado, la velocidad de reacción decrece rápidamente a medida que aumenta el tamaño del resto alifático. Como ejemplo de ello se indican a continuación en la tabla que sigue, las constantes de velocidad para la reacción de algunos yoduros de alcohol con la dimetilaminina y la tri-isocamilamina a 40°, tomando como unidad el yoduro de n-propilo:

	Dimetilaminina	Tri-isocamilamina
Yoduro de metilo	48	327
Yoduro de etilo	3	4
Yoduro de n-propilo	1	1

(según R.W.D. Preston y H.O. Jones, Soc 101, 1931 (1912)).

Si en vez de los yoduros se emplean los bromuros correspondientes, la reacción sería mucho más lenta y los rendimientos bajos, llegando incluso muchas veces a no formarse derivado alguno de amonio cuaternario. El empleo de bromuros o cloruros de alcohol superiores exige, pues para forzar la reacción, altas temperaturas y tiempos de reacción muy largos, con el consiguiente perjuicio para el rendimiento y calidad del producto.

Todos estos inconvenientes y desventajas desaparecen mediante la aplicación y realización del procedimiento objeto de la invención, que permite la obtención de estos bromuros y cloruros de alcoholamónio superiores, a

228830

19



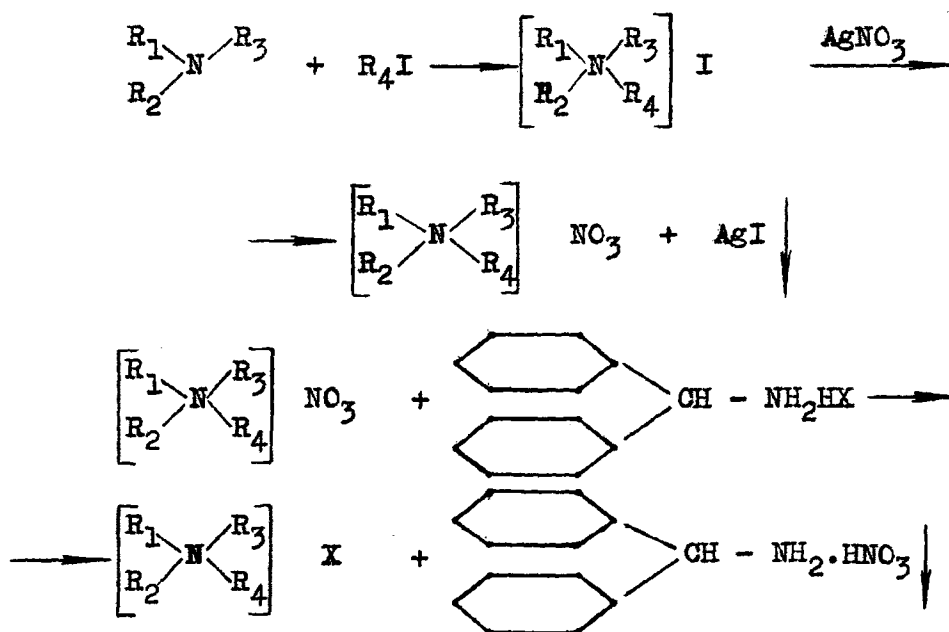
partir de las bases terciarias correspondientes, con mayor rendimiento y más rapidez.

El procedimiento objeto de la invención consiste esencialmente en hacer reaccionar inicialmente la amina terciaria con el yoduro de alcoholo que interesa, preferentemente en caliente, con lo cual se obtiene el yoduro de la base cuaternaria.

Este yoduro es transformado por reacción con una solución acuosa de un nitrato cuyo catión forme yoduros poco solubles (de plata, plomo, etc.) en el nitrato de la base cuaternaria, pasando finalmente a tratar con clorhidrato o bromhidrato de benzhidrilamina, con lo que se forma por doble descomposición, el cloruro o el bromuro de amonio cuaternario con precipitación simultánea del nitrato de benzhidrilamina muy poco soluble.

La benzhidrilamina puede substituirse por cualquier amina cuyo nitrato sea poco soluble en agua.

Estas reacciones pueden escribirse de la siguiente manera:



19 MAY

228830



en donde HX significa un ácido mineral u orgánico y X el resto amiónico mineral u orgánico de la base cuaternaria.

El procedimiento se aplica particularmente bien a ciertos alcaloides, antihistamínicos y otros medicamentos de carácter básico terciario, como puede verse en el ejemplo siguiente:

5.

Yoduro de N-butil-hioscina.-

Se calienta a reflujo, una mezcla de: 4 gr. de hioscina, 2 cc. de yoduro de n-butilo y 2 cc. de metanol.

10.

Al enfriar cristaliza el yoduro de n-butilhioscina, con un rendimiento del 87%. El producto cristalizado en metanol funde a 100-101° con descomposición.

Bromuro de n-butil-hioscina.-

Se disuelven 9,8 gr. de yoduro de butil-hioscina en agua destilada y se añaden 3,4 gr. de nitrato de plata en 10 cc. de agua. Se filtra el yoduro de plata insoluble y se añade una solución acuosa o hidroalcohólica de 5,6 gr. de bromhidrato de benzhidrilamina. Se concentra al vacío y se elimina por filtración el nitrato de

15.

benzhdrilamina poco soluble. Las aguas son evaporadas a presión reducida hasta sequedad. El residuo cristalizado en metanol y desecado al vacío en caliente constituye el bromuro de n-butil-hioscina puro, de punto de fusión 140-142°.

20.

Si en lugar de trabajar con bromhidrato de benzhdrilamina se opera con el clorhidrato, se obtiene de la misma forma el cloruro de n-butil-hioscina, muy difícil de preparar por otro método.

25.

228830

19 MA



De la misma manera, variando las sales de benz-
hidrilamina se pueden obtener muchas nuevas sales inor-
gánicas u orgánicas de la n-butyl-hioscina, por este nue-
vo procedimiento.

5. Naturalmente, los ejemplos citados deben entender-
se únicamente como tales, a título meramente descriptivo
y emancipativo, pero nunca como limitación del procedimien-
to de sufrir diversas variantes, sin salirse del ámbito
de la invención.

10. Serán por tanto, independientes de la invención
las fases del proceso, reactivos utilizados y, en gene-
ral, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse
siempre que no aparten al conjunto de su esencialidad.

- . -

N O T A

15. Se reivindica como objeto de la presente patente
de invención:-

1. Nuevo procedimiento para la preparación de sa-
les de alcohilamonio cuaternario, que consiste esencial-
mente en hacer reaccionar un yoduro de alcohilo con una
amina terciaria, en presencia de un disolvente preferen-
temente de carácter polar, o de un exceso de yoduro de
20. alcohilo, transformando a continuación el yoduro de al-
cohilamonio obtenido, por reacción con una solución acuosa
de un nitrato cuyo catión forme yoduros poco solubles,

19 MAY



228830

en nitrato de alcoholamonio, nitrato que es transforma-
do a su vez tambien por doble descomposicion, en cloruro
bromato u otra sal de n-alcohol-amonio, al hacerlo reac9
cionar con clorhidrato, bromhidrato u otra sal de benzhi-
drilamina.

5.

2. Nuevo procedimiento para la preparacion de
sales de alcoholamonio cuaternario, segun la reivindicacion
anterior que se caracteriza por el hecho de que las trans-
formaciones del yoduro de alcoholamonio en el nitrato co-
rrespondiente y la de este en cloruro, bromuro u otra sal
de alcohol-amonio mediante el clorhidrato, bromhidrato u
otra sal de benzhidrilamina, se llevan a cabo, en una rea-
lizacion ventajosa, en una sola fase, pudiendo substituir-
se las sales citadas de benzhidrilamina por las correspon-
dientes de cualquier amina alifatica o aromatica cuyo ni-
trato sea poco soluble.

10.

15.

3. Nuevo procedimiento para la preparacion de sa-
les de alcoholamonio cuaternario.

La presente memoria consta de seis hojas foliadas,
escritas a maquina por una sola cara.

20.

Barcelona, a 19 de mayo de 1956.

William ALCALAY MADJAR

p.a.

I. PONTI

P. P.