

230928



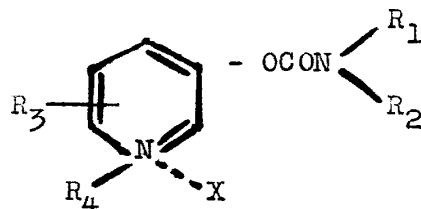
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCELIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE ESTERES CARBAMICOS DISUBSTITUIDOS", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Societé Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de ésteres carbámicos disubstituidos, de fórmula general



5. en la cual R_1 y R_2 representan los radicales alcoílo, aralcoílo o arilo, eventualmente substituidos, debiendo contener



230928

siempre R₁ un núcleo bencénico,

R₃ un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoílo o alcoxi inferior,

R₄ un radical alcoílo o alcenilo que contiene 8-18 átomos de carbono, y

X el anión de un ácido.

5.

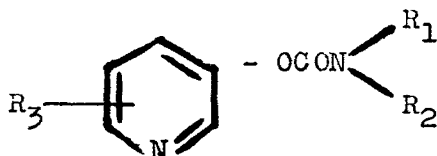
En la fórmula indicada, R₁ y R₂ pueden, por ejemplo, representar un grupo alcoílo inferior, tal como metilo, etilo, isopropilo o butilo; un grupo arilo eventualmente substituído, tal como fenilo, tolilo, naftilo, nitrofenilo, clorofenilo, cloronaftilo o alcoxifenilo, por ejemplo metoxifenilo o etoxifenilo; un grupo aralcoílo eventualmente substituído, tal como bencilo, nitrobencilo o clorobencilo. R₃ puede representar un átomo de cloro o de bromo, o los grupos metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi o isopropiloxi, mientras que R₄ representa un grupo octilo, decilo, undecilo, undecenilo, dodecilo, hexadecilo u octadecilo, y X un ión de cloro, bromo, fluor, sulfato o p-toluensulfonato.

10.

15.

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar un éster carbámico disubstituído de fórmula general

20.



II

en la cual R₁, R₂ y R₃ tienen la misma significación que anteriormente,

con un agente de cuaternización de fórmula general



230928

15 S



en la cual R_4 y X tienen la misma significación que anteriormente,

y, en caso deseado, en transformar la sal cuaternaria del éster carbámico disustituido formada en una sal con otro anión distinto.

5.

Los ésteres carbámicos disustituidos utilizados como materia de partida pueden, por ejemplo, ser obtenidos por esterificación de 3-hidroxi-piridina o de uno de sus derivados sustituidos en el núcleo, con el halogenuro de ácido carbámico disustituido correspondiente, o por acción de fosgeno sobre la 3-hidroxi-piridina y condensación del éster clorofórmico así obtenido con una amina secundaria.

10.

La reacción de cuaternización se efectúa ventajosamente a una temperatura elevada, situada de preferencia entre 80 y 160°C, y en un alcohol, tal como el etanol o el n-butanol. También se puede trabajar sin disolvente. Como agente de cuaternización se utilizará ventajosamente un éster de un ácido halogenhídrico, de preferencia del ácido bromhídrico. La sal cuaternaria puede ser transformada de manera conocida en una sal de otro anión. Por ejemplo, se puede transformar la sal cuaternaria en la base cuaternaria por tratamiento con una base, y neutralizar la base cuaternaria obtenida, con el ácido deseado. Según otro modo operatorio, se puede, por ejemplo, conducir la solución acuosa de la sal cuaternaria obtenida a través de una columna intercambiadora de aniones, siendo reemplazado inmediatamente, así, el anión de la sal cuaternaria por otro anión.

15.

20.

25.

Las nuevas sales cuaternarias de ésteres carbámicos disustituidos son en parte cristalizadas y en parte aceitosas. No se disuelven más que difícilmente en el agua. No se

30.

230928



disuelven en el benceno o en el éter, pero, por el contrario son fácilmente solubles en los alcoholes inferiores, en acetona y en cloroformo.

Las sales cuaternarias de ésteres carbámicos disubstituídas obtenidas según la invención tienen una actividad bactericida y bacteriostática notable. Se distinguen particularmente por su potente poder desinfectante, que hace que tengan una actividad bactericida y bacteriostática incluso si son diluídos en grado considerable. Pueden ser utilizadas como desinfectantes. Los productos particularmente útiles para este fin son aquellos de fórmula general I, en la cual R_1 y R_2 representan los grupos fenilo y p-clorofenilo, R_3 un átomo de hidrógeno y R_4 un grupo decilo o dodecilo.

E J E M P L O 1.

15. Cloruro de 1-n-decil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio.

Se calienta a 150°C 50 g de difenilamina y se los satura con fosgeno. Después de enfriamiento, la masa sólida es cristalizada en 100 cc de alcohol absoluto. Se obtiene 46 g de cloruro difenilcarbámico que funde a $85-86^{\circ}\text{C}$. Este cloruro de ácido es calentado al reflujo durante 6 horas con 20 g de 3-hidroxi-piridina en 100 cc de piridina. La mezcla de reacción es concentrada a sequedad al vacío, el residuo es recogido en agua y benceno, el extracto bencénico es lavado con hidróxido sódico diluído y agua, secado sobre sulfato sódico y concentrado a sequedad. El residuo sólido es recrystalizado en 150 cc de éter di-n-butílico. Se obtiene 49 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina en forma de cristales incoloros que funden a $115-116^{\circ}\text{C}$.

30. Se calienta una solución de 29 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina y 25 g de bromuro de n-decilo en 100 cc de n-

230928 15 S



5. -butanol al reflujo durante 5 horas. Una vez la reacción ha terminado se concentra la solución al vacío. Se disuelve el residuo en 40 cc de cloroformo y se precipita la sal de piridinio por adición de 160 cc de éter. Esta precipitación es repetida. El bromuro que se separa así, es disuelto en 100 cc de alcohol absoluto, decolorado por medio de carbón y concentrado a sequedad. Se obtiene 39 g de bromuro de 1-n-decil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio en forma de una resina. Esta sal cuaternaria es muy difícilmente soluble en agua, pero se disuelve fácilmente en etanol y en propilenglicol.
- 10.

Una solución de 11 g de bromuro de 1-n-decil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio en 200 cc de alcohol al 50% es pasada a través de 20 g de la resina intercambiadora de aniones "Ionac A-300" (amino-triacina-formaldehido; patente estadounidense N° 2 251 234) tratada previamente con ácido clorhídrico. Entonces la solución es concentrada al vacío, el residuo es disuelto en alcohol absoluto y benceno y reconcentrado a sequedad. Se obtiene 10 g de cloruro de 1-n-decil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio amorfo.

15.

20. De modo análogo, se obtiene el fluoruro de 1-n-decil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio aceitoso cuando se hace pasar la solución del bromuro a través del intercambiador de aniones previamente tratado con ácido fluorhídrico.

E J E M P L O 2.

25. Bromuro de 1-n-octil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio.

14 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina son calentados durante 5 horas al reflujo con 12 g de bromuro de n-octilo en 50 cc de n-butanol. Se concentra en seguida al vacío, sobre el baño de vapor. El residuo es disuelto en cloroformo y precipitado por medio de éter; se elimina las aguas madre por

30.

230928

15



5. decantación, se disuelve en alcohol y se reprecipita por adición de éter. Finalmente el residuo es disuelto en alcohol absoluto y tratado con carbón, después la solución es concentrada al vacío. El rendimiento en bromuro, obtenido en forma de resina, es de 19 g.

E J E M P L O 3.

Bromuro de 1-n-undecil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio.

10. Según las indicaciones del ejemplo 1 y partiendo de 15 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina, de 15 g de bromuro de n-undecilo y de 70 cc de n-butanol, se obtiene 20 g de bromuro de 1-n-undecil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio en forma de resina.

E J E M P L O 4.

Bromuro de 1-n-dodecil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio.

15. 10 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina, 10 g de bromuro de laurilo y 40 cc de n-butanol son calentados durante 5-6 horas al reflujo. Se trata en seguida la solución, tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtiene así 10 g de bromuro de 1-n-dodecil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio en forma de una resina muy difícilmente soluble en agua, y, por el contrario, fácilmente soluble en alcohol.

E J E M P L O 5.

Bromuro de 1-n-hexadecil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio.

25. 13 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina, 18 g de bromuro de n-hexadecilo y 60 cc de n-butanol son calentados durante 7 horas al reflujo. Luego se trata la solución tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtiene 20 g de bromuro de 1-n-hexadecil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio puro en forma de resina.

30. Si en lugar de bromuro de n-hexadecilo se utiliza

230928

15



bromuro de n-octadecilo, se obtiene el bromuro de 1-n-octadecilo-3-difenilcarbamiloxi-piridinio en forma de resina.

E J E M P L O 6.

Bromuro de 1-undecenilo-3-difenilcarbamiloxi-piridinio.

5. 15 g de 3-difenilcarbamiloxi-piridina, 15 g de 11-bromo-undeceno-(1) y 60 cc de n-butanol son calentados durante 7 horas al reflujo. Procediendo según las indicaciones del ejemplo 1, se obtiene 16 g de bromuro de 1-undecenil-3-difenilcarbamiloxi-piridinio en forma de resina.

10. E J E M P L O 7.

Bromuro de 1-n-decil-2-metil-5-difenilcarbamiloxi-piridinio.

15. 10 g de 5-hidroxi-2-picolina y 21 g de cloruro difenilcarbámico son disueltos en 50 cc de piridina y calentados durante 5 horas al reflujo. La solución es concentrada entonces a sequedad y el residuo es recogido en benceno y en agua. La capa bencénica es lavada con hidróxido sódico diluido y con agua, secada sobre sulfato sódico y concentrada a sequedad al vacío. El residuo sólido es recristalizado en 100 cc de éter di-n-butílico. Se obtiene 24 g de 2-metil-5-difenilcarbamiloxi-piridina en forma de cristales incoloros que funden a 132-133°C.

20. La base terciaria es calentada durante 8 horas al reflujo con 20 g de bromuro n-decílico y 80 cc de n-butanol. Al enfriarse, se separa un poco de hidrobromuro de 2-metil-5-difenilcarbamiloxi-piridina que funde a 240°C (con descomposición). Después de concentración de la solución filtrada, se separan por cristalización 18 g de bromuro de 1-n-decil-2-metil-5-difenilcarbamiloxi-piridinio. Se purifica por recristalización en isopropanol o etanol y en éter. Este bromuro se
25. presenta bajo la forma de cristales incoloros brillantes, que
- 30.



230928

funden a 188-189°C.

E J E M P L O 8.

Bromuro de 1-n-decil-3-(N-metil-N-p-clorofenil-carbamiloxi)-piridinio.

5. A una solución de 70 g de fosgeno en 340 cc de xileno se adiciona, gota a gota, agitando y enfriando, una solución de 88 g de N-metil-p-cloroanilina y 48 g de piridina en 240 cc de xileno. Una vez ha terminado la adición se continúa removiendo durante algún tiempo a 50°C. Se elimina el hidrocloreuro de piridina de la solución por decantación y se concentra a sequedad. El residuo es destilado; pasa a 153-155°C/13 mm. Se obtiene 95 g de cloruro de ácido N-metil-N-p-clorofenil-carbámico, que se presenta bajo la forma de placas incoloras que funden a 65-67°C.
10. El cloruro de ácido es calentado durante 5 horas al reflujo con 40 g de 3-hidroxi-piridina y 240 cc de piridina, luego concentrado a sequedad. El residuo es disuelto en benceno y en agua, la solución bencénica es lavada con hidróxido sódico diluído y con agua, después secado sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente es eliminado por destilación al vacío. El residuo pasa a 157-159°C/0.02 mm. Se obtiene 100 g de 3-(N-metil-N-p-clorofenil-carbamiloxi)-piridina bajo la forma de un líquido incoloro.
15. 100 g del producto así obtenido, 100 g de bromuro de n-decilo y 500 cc de n-butanol son calentados durante 6 horas al reflujo y tratados según las indicaciones del ejemplo 1. Se obtiene 145 g de bromuro de 1-n-decil-3-(N-metil-N-p-clorofenilcarbamiloxi)-piridinio bajo la forma de un aceite viscoso.
- 20.
- 25.

230928

15



E J E M P L O 9.

Bromuro de 1-n-decil-3- $\sqrt{\text{di-(p-clorofenil)-carbamiloxi}}$ -piridinio.

5. Se calienta 30 g de di-(p-clorofenil)-amina a 140°C y se le introduce fosgeno hasta saturación. La masa sólida enfriada es recristalizada en 35 cc de etanol. Se obtiene 36 g de cloruro de ácido di-(p-clorofenil)-carbámico bajo la forma de agujas incoloras que funden a 96-97°C. Este cloruro de ácido carbámico disubstituído es calentado durante 5 horas al
10. reflujo con 12 g de 3-hidroxi-piridina y 90 cc de piridina. La piridina es eliminada luego por destilación al vacío y el residuo es disuelto en agua y benceno. El extracto bencénico entonces es lavado sucesivamente con sosa cáustica y agua, secado por medio de sulfato sódico anhidro y concentrado a
15. sequedad. El residuo sólido es recristalizado en 60 cc de metanol. Se obtiene 36 g de 3- $\sqrt{\text{di-(p-clorofenil)-carbamiloxi}}$ -piridina que funde a 122-124°C.

20. Este éster es calentado durante 4 horas al reflujo con 26 g de bromuro de n-decilo y 100 cc de n-butanol. Se concentra la solución a sequedad, se disuelve el residuo en cloroformo y se precipita el bromuro con éter. El aceite separado es disuelto en una mezcla de 50 cc de alcohol absoluto y 50 cc de benceno, y adicionado de éter hasta turbidez. El bromuro de 1-n-decil-3- $\sqrt{\text{di-(p-clorofenil)-carbamiloxi}}$ -piridinio se precipita lentamente bajo la forma de cristales incoloros. Se obtiene así 40 g de bromuro, que puede ser recristalizado en una mezcla de acetona, benceno y éter. El compuesto es muy difícilmente soluble en agua y posee un punto de fusión impreciso entre 88 y 90°C.
- 25.



280928 15 SE

E J E M P L O 10.

Bromuro de 1-n-dodecil-3-[di-(p-clorofenil)-carbamiloxi]-piridinio.

5. 12 g de 3-[di-(p-clorofenil)-carbamiloxi]-piridina, 12 g de bromuro de dodecilo y 50 cc de n-butanol son calentados durante 6 horas al reflujo, después concentrados a sequedad al vacío. El residuo es disuelto en una mezcla de 50 cc de cloroformo y 50 cc de benceno, después la solución es adicionada de 800 cc de éter. Se separan 15 g de bromuro de 1-n-
10. -dodecil-3-[di-(p-clorofenil)-carbamiloxi]-piridinio por cristalización. Se recristaliza ya sea en una mezcla de cloroformo y acetona, ya sea en una mezcla de acetona y éter. El bromuro puro se presenta bajo forma de cristales incoloros que funden a 105-107°C.

15. E J E M P L O 11.

Bromuro de 1-n-decil-3-(N-metil-N-p-metoxifenil-carbamiloxi)-piridinio.

20. 50 g de fosgeno son disueltos en 150 cc de xileno. Esta solución es enfriada a -10°C y adicionada, gota a gota y agitando, de una solución de 64 g de N-metil-p-anisidina y 37 g de piridina en 260 g de xileno. Una vez terminada la adición se continúa removiendo hasta que la mezcla se haya calentado a temperatura ambiente. Se separa el hidrocloreuro de piridina formado, por filtración, se concentra la solución a sequedad
25. y se destila el residuo al vacío. Se obtiene así 62 g de cloruro de ácido N-metil-N-p-metoxifenil-carbámico que pasa a 168-169°C/17 mm bajo la forma de un líquido incoloro.

30. 23 g de cloruro de ácido N-metil-N-p-metoxifenil-carbámico, 11 g de 3-hidroxi-piridina y 60 cc de piridina son calentados durante 4 horas al reflujo. La mezcla es concen-

230928

15 S



5. trada entonces a sequedad y el residuo recogido en benceno y agua. Se lava la solución bencénica con sosa cáustica diluída y con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente por destilación al vacío. El residuo pasa a 165°C/0.05 mm. Se obtiene así 27 g de 3-(N-metil-N-p-metoxifenil-carbamiloxi)-piridina en forma de un líquido amarillento.

10. 20 g de 3-(N-metil-N-p-metoxifenil-carbamiloxi)-piridina, 23 g de bromuro de n-decilo y 95 cc de n-butanol son calentados durante 6 horas al reflujo. La mezcla es tratada entonces tal como se ha indicado en el ejemplo 1. Se obtiene así 28 g de bromuro de 1-n-decil-3-(N-metil-N-p-metoxifenil-carbamiloxi)-piridinio bajo la forma de un aceite viscoso que es muy difícilmente soluble en agua.

15. E J E M P L O 12.

Bromuro de 1-n-undecil-3-(N-etil-N-p-tolil-carbamiloxi)-piridinio.

20. A una solución de 40 g de fosgeno en 120 cc de xileno se añade gota a gota, removiendo y enfriando, una solución de 50 g de N-etil-p-toluidina y 30 g de piridina en 200 cc de xileno. Una vez introducido todo, se continúa removiendo hasta que la temperatura de la mezcla haya alcanzado la temperatura ambiente. Se elimina el hidrocioruro de piridina formado por filtración, se concentra a sequedad y se destila el residuo que pasa a 151-152°C/25 mm. Se obtiene así 50 g de cloruro de ácido N-etil-N-p-tolil-carbámico en forma de un líquido incoloro. Se calienta 24 g de 3-hidroxi-piridina y 120 cc de piridina durante 6 horas al reflujo con este cloruro de ácido.

25. Después se concentra a sequedad, se disuelve el residuo en

30. benceno y agua, se lava la solución bencénica con hidróxido

280928

15



sódico acuoso y agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra la solución al vacío y se destila el residuo al vacío. Se obtiene así 61 g de 3-(N-etil-N-p-tolil-carbamiloxi)-piridina que pasa a 130-131°C/0.01 mm bajo la forma de un líquido ligeramente amarillento.

5.

13 g de 3-(N-etil-N-p-tolil-carbamiloxi)-piridina, 15 g de bromuro de n-undecilo y 60 cc de n-butanol son calentados durante 6 horas al reflujo. Entonces la mezcla es tratada tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtiene así 9 g de bromuro de 1-n-undecil-3-(N-etil-N-p-tolil-carbamiloxi)-piridinio en forma de un aceite viscoso que es muy difícilmente soluble en agua, y que, por el contrario, se disuelve muy fácilmente en alcohol y cloroformo.

10.

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

15.

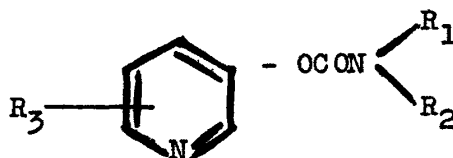
20.



N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 24 323 del 16 de Septiembre de 1955.

- 1. Procedimiento para la preparación de sales de ésteres carbámicos disustituídos, caracterizado porque se hace reaccionar un éster carbámico disustituído de fórmula general



en la cual R_1 y R_2 representan los radicales alcoílo, aralcoílo o arilo, eventualmente sustituidos, R_1 debiendo contener siempre un núcleo bencénico, y

- 10. R_3 un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alcoílo o alcoxi inferior, con un agente de cuaternización de fórmula general



en la cual R_4 representa un grupo alcoílo o alcenilo que contiene 8-18 átomos de carbono, y

- 15. X el anión de un ácido, y porque la sal cuaternaria del éster carbámico disustituído así formada puede ser transformada en una sal de otro anión.

- 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza el éster de un ácido halogenhídrico como

230928

15



agente de cuaternización.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza un éster del ácido bromhídrico.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con el agente de cuaternización tiene lugar a una temperatura situada entre 80 y 160°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una 3-difenilcarbamiloxi-piridina con un halogenuro de alcoílo que contiene 10-12 átomos de carbono.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una 3-di-(p-clorofenil)-carbamiloxi-piridina con un halogenuro de alcoílo que contiene 10-12 átomos de carbono.
15. Procedimiento para la preparación de sales de ésteres carbámicos disustituídos.

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

Madrid, a 15 de Septiembre de 1956.

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

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.



tr: mor
mp.