

AÑO 1958

Expediente núm. _____



245772

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

245772

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, de nacionalidad
británica domiciliado en **183-193, Euston Road,**
~~calles~~ **Londres, Inglaterra.** ~~XXXX~~

por:

**UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE
AMONIO CUATERNARIO"**

Nº 11410

Agente Sr. **ELZABURU**

25 DIC. 1958

P-17.644

Case A 88.



245772

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

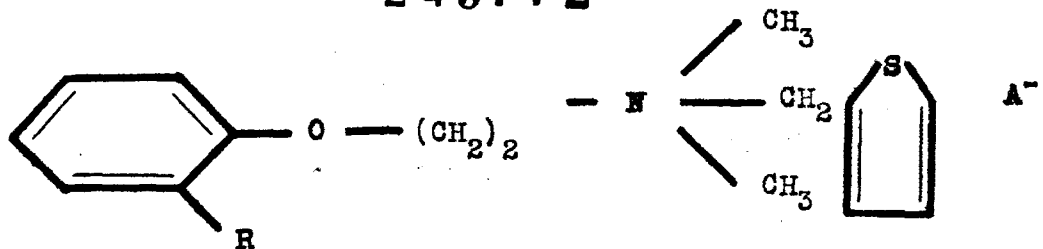
a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO."

El presente invento se refiere a compuestos de amonio cuaternario y a la preparación de los mismos.

Se ha descubierto que los compuestos de amonio cuaternario de la fórmula general (1) son activos frente a los nematodos parásitos íntimamente asociados a la mucosa del estómago e intestinos. Por ejemplo, en ensayos realizados frente al Nippostrongylus muris en ratas, Nematospiroides dubius en ratones y Ancylostoma caninum en perros y gatos, los compuestos han resultado que disminuyen eficazmente las infecciones de lombrices en los mamíferos.



245772



(I)

En ésta y fórmulas sucesivas:

10 R es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo metilo o nitro; y

A⁻ es un equivalente de un anión de un ácido, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, metilsulfato, sulfato y p-toluen sulfonato.

15 De acuerdo con el presente invento en uno de sus aspectos, se consigue, por tanto, compuestos de amonio cuaternario de la fórmula general I.

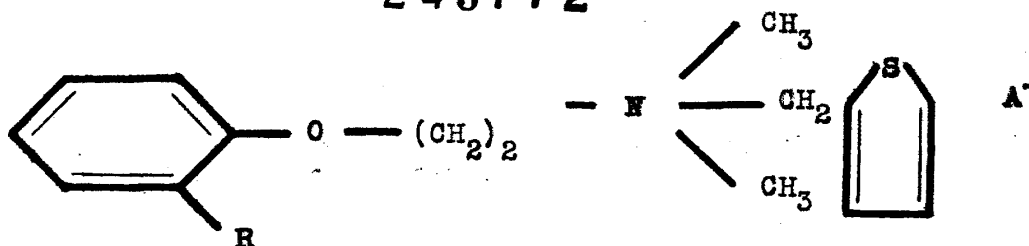
20 Los compuestos preferidos del presente invento son las sales de los cationes N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilam^onio y N-2-o-metilfenoxietil-N,N-dimetil-N-2'-tenilam^onio. La naturaleza del anión A⁻ en los compuestos del presente invento es de menor importancia, siendo las propiedades antielmínticas una característica intrínseca del catión.

25 Los compuestos del presente invento pueden prepararse mediante los procedimientos usuales bien conocidos para la preparación de compuestos de amonio cuaternario, que puedan definirse como la reacción de una amina terciaria que contenga 3 de los cuatro grupos que se deseen en el producto de amonio cuaternario con un derivado reactivo apropiado del cuarto grupo que se desee introducir. La palabra "conocido" debe entender

30



245772



(I)

En ésta y fórmulas sucesivas:

10 R es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo metilo o nitro; y

A⁻ es un equivalente de un anión de un ácido, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, metilsulfato, sulfato y p-toluen sulfonato.

15 De acuerdo con el presente invento en uno de sus aspectos, se consigue, por tanto, compuestos de amonio cuaternario de la fórmula general I.

20 Los compuestos preferidos del presente invento son las sales de los cationes N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio y N-2-o-metilfenoxietil-N,N-dimetil-N-2'-tenilamonio. La naturaleza del anión A⁻ en los compuestos del presente invento es de menor importancia, siendo las propiedades antielmínticas una característica intrínseca del catión.

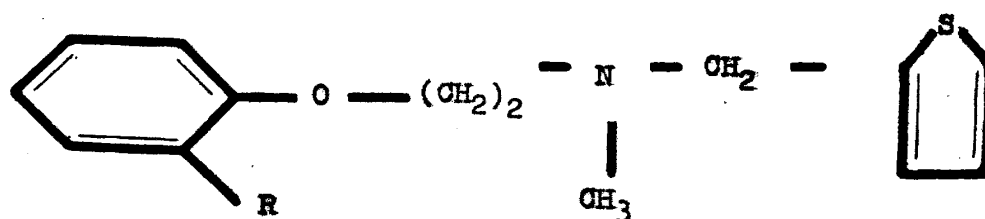
25 Los compuestos del presente invento pueden prepararse mediante los procedimientos usuales bien conocidos para la preparación de compuestos de amonio cuaternario, que puedan definirse como la reacción de una amina terciaria que contenga 3 de los cuatro grupos que se deseen en el producto de amonio cuaternario con un derivado reactivo apropiado del cuarto grupo que se desee introducir. La palabra "conocido" debe entender

30



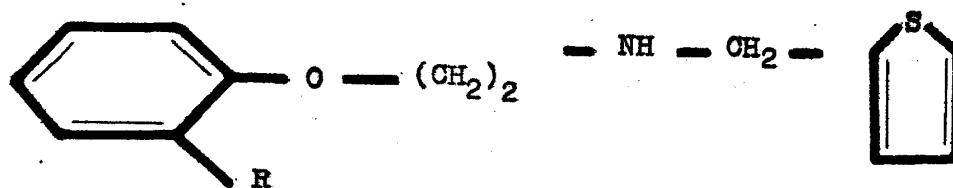
se que designa aquellos procesos que se utilizan realmente o se hallan descritos en la literatura sobre el tema.

Por ejemplo, los compuestos del presente invento pueden prepararse por cuaternización de una amina terciaria de fórmula general (II) con una proporción molecular de un agente de metilación apropiado, por ejemplo yoduro de metilo, sulfato de dima



(II)

15 tilo o p-toluensulfonato de metilo. Pueden prepararse asimismo mediante la reacción de una amina secundaria de fórmula general (III) con dos proporciones moleculares de un agente de metila-



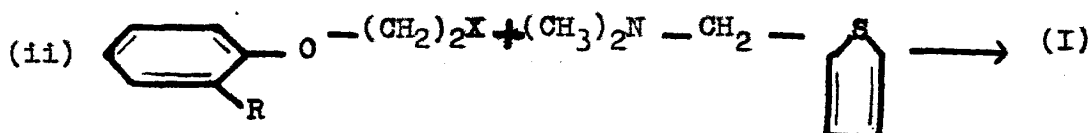
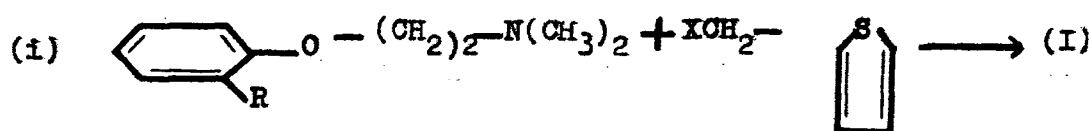
(III)

25 ción apropiado en presencia de un agente que combine el ácido, como por ejemplo carbonato sódico. Debe entenderse que esta última reacción tiene lugar con formación intermedia de la amina



terciaria (II) y supone por tanto la formación simultánea de esta amina y su cuaternización. Ambas reacciones pueden lab-
 5 varse a cabo en cualquier disolvente apropiado, por ejemplo acetona o metanol. En la práctica, es preferible, en general, utilizar algo más de la cantidad que se necesita teóricamente de agente metilante, para obtener un buen rendimiento del pro-
 ducto deseado en cualquiera de las reacciones.

Otros ejemplos del proceso de preparación de los com-
 puestos del presente invento se indican mediante las reaccio-
 10 nes siguientes:



En estas fórmulas X es un grupo reactivo apropiado, por ejem-
 plo cloro, bromo, o un grupo sulfoniloxi, como por ejemplo p-
 toluensulfoniloxi.

La reacción (i) puede ayudarse mediante la presencia
 de yoduro potásico, si el componente de amonio cuaternario que
 se desee se aísla normalmente como yoduro. Ambas reacciones
 (i) y (ii) pueden efectuarse convenientemente en cualquier di-
 25 solvente apropiado, por ejemplo isopropanol o acetona. La reac-
 ción (i) tiene lugar fácilmente. Sin embargo, la mezcla de reac-
 30 ción (i) tiene lugar fácilmente. Sin embargo, la mezcla de reac-



245772

ción de la reacción (ii) requiere la calefacción durante un periodo de tiempo prolongado; en efecto, la reacción puede llevarse a cabo por calefacción de los productos reaccionantes sin la presencia de un disolvente.

5 El presente invento en otro de sus aspectos, comprende, por tanto, el proceso anteriormente descrito de preparación de los compuestos de fórmula general (I).

10 Si se desea, la sal producida mediante uno de estos procesos de preparación puede convertirse mediante métodos de suyo conocidos en la sal de otro ácido. En determinados casos, puede ser conveniente utilizar sales que sean débilmente solubles en agua, por ejemplo, sales cuya solubilidad en agua sea menor de 1,0% p/v a 20°C. Por ejemplo, un catión de estructura catiónica definida en la fórmula (i) puede combinarse con un anión monovalente del ácido p-clorobencenosulfónico, o bien dos cationes de la estructura catiónica definida en la fórmula (I) pueden combinarse con un anión divalente del ácido embónico, es decir del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-dicarboxílico (véase Barber y Gaimster, Journal of Applied Chemistry, 1952, vol. 2 página 565), produciendo respectivamente el p-clorobencenosulfonato y el embonato, que son débilmente solubles en agua.

15 Los compuestos del presente invento pueden presentarse en cualquier preparación farmacéutica adecuada, por ejemplo, como tabletas, supositorios, cápsulas o, si el compuesto es débilmente soluble en agua, como suspensión acuosa que contenga, si se desea, uno o más agentes de suspensión apropiados. La preparación farmacéutica puede presentarse convenientemente en formas unitarias de dosificación. Puede prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la práctica de la farmacia, por ejemplo mezclada con un excipiente apropiado del mismo.



245772

El invento se describirá a continuación haciendo referencia a los ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 EJEMPLO 1.-

Una mezcla de 1-bromo-2-fenoxietano (20 g.) y 2-tenilamina (24 g.) en benceno (25 ml.) se calentó en un baño de vapor durante 30 minutos. Después de fría, el hidrobromuro de 2-tenilamina precipitado se separó por filtración y se lavó con benceno puro. El filtrado y lavados combinados se agitan con hidróxido sódico acuoso 4N a continuación con agua y después se evaporaron dando un residuo aceitoso al que se añadió exceso de ácido clorhídrico concentrado. La masa semisólida se filtró y el residuo se recristalizó de etanol dando el clorhidrato de 1-fenoxi-2,2'-tenilaminoetano, punto de fusión 164-165°.

Este clorhidrato (6g.) se descompuso con amoníaco acuoso 4N y la base precipitada se extrajo con éter. La solución etérea se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (30 ml.); se añadió yoduro de metilo (10 ml.) y carbonato sódico pulverizado, la mezcla resultante se calentó a reflujo después de 20 minutos. Después de frío se separó por filtración el sólido y se añadió éter al filtrado residual. Precipitó un producto gomoso que cristalizó rápidamente. Por recristalización de etanol se obtuvo el yoduro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio puro, punto de fusión 121-122°.

EJEMPLO 2.-

30 Mediante procedimientos análogos a los descritos en el

245772



ejemplo 1, se hicieron reaccionar 1-bromo-2-o-clorofenoxietano y 2-tenilamina, produciendo 1-o-clorofenoxi-2,2'-tenilaminoetana que se aisló en forma de clorhidrato, punto de fusión 142°. La base libre correspondiente se trató a continuación con ex-
5 so de yoduro de metilo en metanol en presencia de carbonato só-
dico anhidro dando el yoduro de N-2-o-clorofenoxietil-N,N-dime-
til-N-2'-tenilamonio, punto de fusión 100°.

EJEMPLO 3.-

10 Mediante procedimientos análogos a los descritos en el
ejemplo 1, se hizo reaccionar 1-bromo-2-o-metilfenoxietano con
2-tenilamina dando 1-o-metilfenoxi-2,2'-tenilaminoetano, que
se aisló como clorhidrato, punto de fusión 158-169°. La base
15 libre correspondiente se hizo reaccionar a continuación con ex-
ceso de yoduro de metilo en metanol en presencia de carbonato
sódico anhidro, dando el yoduro de N-2-o-metilfenoxietil-N,N-
dimetil-N-2'-tenilamonio, punto de fusión 111-112°.

20 EJEMPLO 4.-

Se añadió cloruro de 2-tenilo (2-clorometiltiofeno)
(6,6 g.) a una solución de 1-dimetilamino-2-fenoxietano (8,2 g.)
en acetona (45 ml.). Dejando estar durante 30 minutos se separó
25 un aceite. La suspensión resultante se calentó a reflujo duran-
te otros 30 minutos más y se enfrió. Dejando estar, el aceite
separado cristalizó en parte. Los líquidos que sobrenadan se de-
cantaron y el residuo se recrystalizó por disolución en isopro-
panol/caliente y precipitación cuidadosa con acetato de etilo o
30 éter dando agujas incoloras de cloruro de N,N-dimetil-N-2-feno-

245772

20



xietyl-N-2'-tenilamonio monohidrato, punto de fusión 85-86°. Este cloruro se disolvió en agua (15 ml.) y se añadió una solución de yoduro potásico (3,8 g.) en agua (15 ml.), dando un producto gomoso que cristalizó posteriormente. El yoduro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio resultante se recristalizó de etanol dando agujas incoloras de punto de fusión 121-122°. Esta sal era idéntica a la sal descrita en el ejemplo 1.

EJEMPLO 5.-

Mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-dimetilamino-2-o-metilfenoxietano y cloruro de 2-tenilo, produciendo el cloruro de N,N-dimetil-N-2-o-metilfenoxietil-N-2'-tenilamonio, sólido incoloro deliquescente de punto de fusión 129-130°. Cuando se disolvió en agua y se hizo reaccionar con un pequeño exceso de yoduro potásico, produjo el yoduro de N,N-dimetil-N-2-o-metilfenoxietil-N-2'-tenilamonio, idéntico al producto descrito en el ejemplo 3.

EJEMPLO 6.-

Se añadió lentamente 1-bromo-2-o-clorofenoxietano (100 g.) a una solución agitada de dimetilamina (33% p/p; 300 g) en etanol. La temperatura de la mezcla ascendió de 20° a 47° en el transcurso de una hora. Después de dejarla estar durante la noche, la mezcla volvió a calentarse a 50° durante dos horas y a continuación se evaporó en un baño de vapor. Al residuo se le añadió amoniaco concentrado en exceso y el aceite precipitado se extrajo con éter. La capa acuosa se separó y volvió a extraer



245772

se con éter. Los extractos etéreos combinados se extrajeron completamente con ácido clorhídrico 2N y estos extractos combinados se enfriaron en hielo y alcalinizaron con hidróxido sódico 10N en exceso. El aceite precipitado volvió a extraerse con éter. El extracto etéreo se secó sobre carbonato potásico, se filtró, se evaporó y el residuo se destiló en vacío. Se obtuvo 1-o-clorofenoxi-2-dimetilaminoetano en forma de líquido incoloro, punto de ebullición 134-138^o/16mm.

Mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 4, la base se hizo reaccionar con cloruro de 2-tenilo, produciendo el cloruro de N-2-o-clorofenoxietil-N,N-dimetil-N-2'-tenilamonio dihidrato, punto de fusión 168-169^o.

EJEMPLO 7.-

Una solución de 1-bromo-2-fenoxietano (12 g.) y N-metil-N-2-tenilamina (15,8 g.) en benceno (45 ml.) se calentó en un baño de vapor durante tres horas. Después de frío, el precipitado de hidrobromuro de N-metil-N-2-tenil-amina se separó por filtración y se lavó con benceno puro. El filtrado y lavado combinados se extrajeron completamente con ácido clorhídrico, 2N y los extractos combinados se alcalinizaron con amoníaco concentrado. El aceite precipitado se disolvió en éter, la solución etérea se lavó con agua, se secó sobre carbonato potásico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío dando la N-metil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamina, punto de ebullición 198-200^o/18mm.

Una solución de esta base (2,5 g.) y p-toluensulfonato de metilo (1,9 g.) se hicieron reaccionar en acetona hirviente (5 ml.) Al cabo de treinta minutos, la solución se enfrió y se añadió acetato de etilo precipitando un sólido incoloro, el p-to



245772

luensulfonato de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio, que cristaliza en láminas incoloras de una mezcla de acetona y acetato de etilo, punto de fusión 113-114^o.

5

EJEMPLO 8.-

10

15

20

Se añadió sulfonato de dimetilo (1,4 g.) a una solución de la base anterior (2,5 g.) en acetona (4 ml.). Tuvo lugar una reacción espontánea enérgica; cuando ésta cesó, la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de frío, el producto de metilsulfato de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio, se precipitó mediante adición de éter pero era un producto gomoso no cristalizable. Su identidad se confirmó disolviendolo en agua (10 ml.) y extrayendo la solución con éter. A continuación se añadió yoduro potásico sólido (3 g.) produciendo un compuesto gomoso, que cristalizó posteriormente. El yoduro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio resultante se recrystalizó de etanol y acetato de etilo y era idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 9.-

25

30

Se añadió yoduro de metilo (500 mg.) a una solución de N-metil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamina en acetona (2 ml.). Tuvo lugar una reacción enérgica. Finalmente la mezcla se reflujo durante 5 minutos. La adición de acetato de etilo /3 ml./ produjo un precipitado cristalino de yoduro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio, idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

245772



EJEMPLO 10.-

5 Una solución de 1-bromo-2-fenoxietano (2,0 g.) y N,N-dimetil-N-2-tenilamina (1,4 g.) en isopropanol (2 ml.) se calentó en un baño de vapor durante cuatro horas. A la solución enfriada se le añadió éter (10 ml.) precipitando el bromuro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio en forma de un producto gomoso que no pudo recristalizarse. Se disolvió en
10 agua y se añadió yoduro potásico sólido (3 g.) para precipitar el yoduro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio. Este se recristalizó de etanol y acetato de etilo dando un producto idéntico al descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 11.-

15 1-Bromo-2-fenoxietano (2,0 g.) y N,N-dimetil-N-2'-tenilamina (1,4 g.) se mezclaron sin disolvente y se calentaron en baño de vapor durante dos horas. Durante este tiempo se formaron
20 dos capas. La mezcla resultante se enfrió y se agitó con éter (20 ml.). La capa etérea se separó por decantación y el residuo se agitó con agua. Se extrajo algo de aceite insoluble de la solución resultante con éter. Al residuo acuoso se añadió yoduro potásico (3 g.) precipitando un compuesto gomoso. Este se
25 dejó sedimentar y se decantó la capa acuosa. El residuo se solidificó lentamente por agitación con éter. A continuación se separó, se lavó con éter puro y se recristalizó de una mezcla de isopropanol y éter, dando el yoduro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio, idéntico al producto descrito en el
30 ejemplo 1.



25
245772

EJEMPLO 12.-

Una solución de 1-fenoxi-2-p-toluensulfonoxietano
5 (2,9 g.) y N,N-dimetil-N-2-tenilamina (1,4 g.) en isopropanol
(2 ml.) se calentó sobre baño de vapor durante 4 horas. La so-
lución resultante se añadió en éter (20 ml.) gota a gota, pre-
cipitando el p-toluensulfonato de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-
10 N-2'-tenilamonio, que solidificó lentamente. Se recristalizó
de muy poca acetona y acetato de etilo, dando un producto idénti-
co al descrito en el ejemplo 7.

EJEMPLO 13.-

15 Una solución de cloruro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-
N-2'-tenilamonio monohidrato (3,15 g.) en agua (5 ml.) se añá-
dió lentamente a una solución agitada de embonato disódico
(2,2 g.) en agua (20 ml.). Se separó una masa de agujas finas
a medida que tuvo lugar la adición. La mezcla final se mantuvo
20 durante 24 horas y a continuación se filtró. El embonato de di-
(N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamonio) tetrahidrato re-
sultante se lavó con agua y se secó en vacío, punto de fusión
38-40°. La solubilidad de esta sal en agua era aproximadamente
0,1% p/v a 20°.

25

EJEMPLO 14.-

Mediante procedimientos análogos a los descritos en el
ejemplo 6, se hizo reaccionar 1-bromo-2-fenoxietano con dimetil-
30 amina en solución en etanol, dando 1-o-bromofenoxi-2-dimetilami-



245772

noetano, punto de ebullición 84-86°./0,15 mm. Esta base se hizo reaccionar a continuación con cloruro de 2-tenilo mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 4, dando el cloruro de N-2-o-bromofenoxietil-N,N-dimetil-N-2'-tenilamonio. Este era un sólido incoloro que se cristalizó de una mezcla de isopropanol y éter, punto de fusión 170-171°.

EJEMPLO 15.-

Una mezcla de dibromuro de etileno (66,5 g.), o-fluorofenol (31 g.) y agua (250 ml.) se calentó a reflujo con agitación. A continuación se hizo gotear una solución de hidróxido sódico (10,7 g.) en agua (50 ml.) durante un periodo de 50 minutos. Una vez completada esta adición, la mezcla se agitó a reflujo durante otras seis horas. Después de fría, la mezcla se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó dos veces con hidróxido sódico 2N para separar el material de partida inalterado y una vez con agua, se secó sobre cloruro cálcico, se filtró y se evaporó. El residuo se destiló en vacío obteniendo el 1-bromo-2-o-fluorofenoxietano en forma de líquido incoloro, punto de ebullición 118-121° /15 mm.

Este se hizo reaccionar con dimetilamina en solución de etanol mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 6, dando 1-dimetil-amino-2-o-fluorofenoxietano, punto de ebullición 102-106° /16 mm. Esta base se hizo reaccionar a continuación con cloruro de 2-tenilo mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 4, dando el cloruro de N-2-o-fluorofenoxietil-N,N-dimetil-N-2'-tenilamonio, un sólido algo deliquescente, punto de fusión 108-109°. Se disolvió en agua y se añadió exceso de yoduro potásico dando un producto gomoso que se solidificó a continuación, punto de fusión 53-55°. Este producto, el yoduro de N-2-o-fluorofenoxietil-N,N-dimetil-N-2'-tenilamonio,

no pudo ser recristalizado.

245772



EJEMPLO 16.-

5 Se añadió gradualmente 1-bromo-2-o-nitrofenoxietano
(40 g.) a dimetilamina(33% p/p:108 g.) en etanol caliente a una
velocidad tal que la temperatura de la mezcla se mantenga a 36-
40°. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la no-
che y a continuación se calentó a unos 60° durante 1 hora. La
10 mezcla resultante se evaporó en un baño de vapor. El residuo se
trató con exceso de amoníaco concentrado y el aceite precipita-
do se extrajo con éter. Este extracto etéreo se lavó una vez con
agua y después se extrajo completamente con ácido clorhídrico
6N. Los extractos combinados se evaporaron en vacío y el clorhi-
15 drato de 1-dimetilamino-2-o-nitrofenoxietano residual se recr-
stalizó de metanol, punto de fusión 170-172°.

La base original pura se regeneró agitando esta sal con
un exceso de amoníaco concentrado y el precipitado aceitoso for-
mado se extrajo con éter. La evaporación de la solución etérea
20 dió el 1-dimetilamino-2-o-nitrofenoxietano puro.

Se añadió cloruro de 2-tenilo (5,5 g.) a una solución de
esta base (7 g.) en acetona (5 ml.). Tuvo lugar una reacción enér-
gica con formación de una masa de cristales semisólida. Se aña-
dió más acetona (5 ml.). La mezcla se mantuvo durante 30 minutos
25 y a continuación se calentó a reflujo durante otros 5 minutos.
Después de fría se obtuvo el cloruro de N,N-dimetil-N-2-o-nitro-
fenoxi-N-2'-tenilamonio en forma de un sólido delicuescente, pun-
to de fusión 152-153,5°. Se recristalizó de etanol en forma de
monohidrato, punto de fusión 91-92°.

30



EJEMPLO 17.-

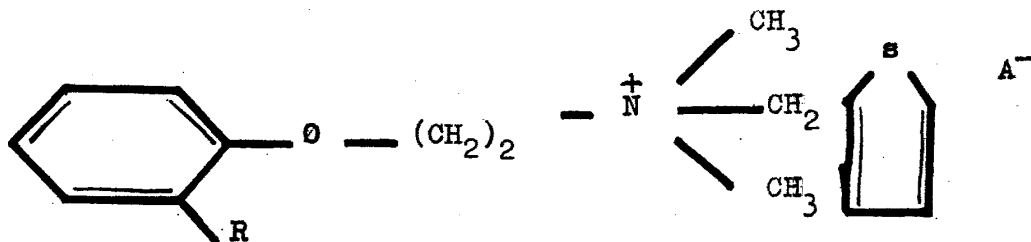
Una solución de cloruro de N,N-dimetil-N-2-fenoxietil-
 N-2⁺-tenilamonio monohidrato (3,15 g.) en agua (30 ml.) se añá
 dió a una solución de p-clorobencenosulfonato sódico (2,6 g.),
 en agua caliente (30 ml.). De la mezcla precipitó un sólido
 cristalino. Este se separó, se lavó y se secó en vacío. Se re-
 cristalizó por precipitación de isopropanol con éter, punto de
 fusión 159-160°. La solubilidad de esta sal fué aproximadamen-
 te 0,6% p/v a 20°.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran
 Bretaña, el 18 de Diciembre de 1.957 bajo el número 39371/57,
 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-
 Ley sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan
 para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por
 VEINTE años, son los siguientes:

1°. - Un procedimiento para la preparación de un com-
 puesto de amonio cuaternario de la fórmula:



245772



en la que R. es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo o nitro y A⁻ es un equivalente de un anión de un ácido, que comprende la reacción de una amina terciaria que contenga tres de los cuatro grupos que se deseen en el producto de amonio cuaternario con un derivado reactivo apropiado del cuarto grupo, y, si se desea, la conversión de la sal producida en la sal de otro ácido.

2º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1, que comprende la reacción de una N-metil-N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamina con un agente de metilación.

3º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 2, en el que el material de partida es una N-2-fenoxietil-N-2'-tenilamina que se hace reaccionar con dos proporciones moleculares de un agente de metilación en presencia de un agente que combine el ácido.

4º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1, que comprende la reacción de una N,N-dimetil-N-2-fenoxietilamina con un derivado de tenilo reactivo.

5º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1, que comprende la reacción de N,N-dimetil-N-2'-tenilamina con un derivado reactivo de un fenoxietano.

6º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1, que comprende la conversión de la sal producida en la sal de otro ácido elegido de tal forma que dé una sal que sea debilmente soluble en agua.

7º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 6, en el que la sal producida tiene una solubilidad en agua menor de 1,0% p/v a 20º.

8º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 6, en el que dicho otro ácido es el ácido p-cloroben

245772



cenosulfónico.

9º. - Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 6, en el que el otro ácido citado es el ácido embónico.

5 10º. - Un procedimiento para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 26 DICIEMBRE 1958

P. A.