

318560



RAN 4450/31

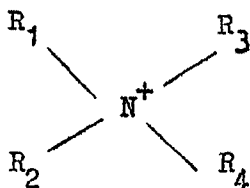
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS AMONICOS CUATERNARIOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN.-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos amonicos cuaternarios, a su preparacion y a su uso. Mas particularmente, el invento se refiere a los compuestos de la formula

5.



X⁻

I

**POOR
QUALITY**



= 2 =

318560

donde

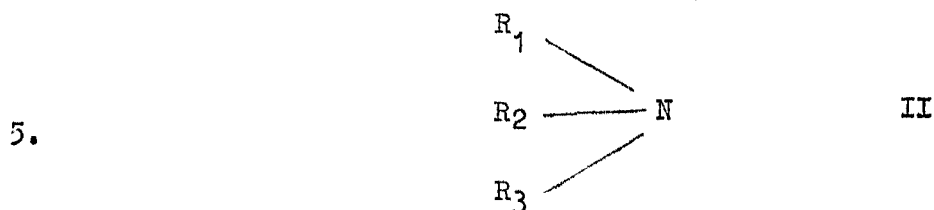
- uno de los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representa un grupo tetradecílico, otro representa un grupo alílico o un grupo alílico substituído por alquilo inferior, los dos símbolos restantes representan grupo alílicos inferiores y X representa la porción aniónica de un ácido.

- La expresión "alquilo inferior", tal como se usa en toda esta solicitud, denota un hidrocarburo saturado que contiene uno a siete átomos de carbono, y que puede ser de cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc., con preferencia por metilo y etilo. Los grupos alílicos substituídos son grupos alílicos en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por grupos de alquilo inferior, como por ejemplo monometil-alilo, dietil-alilo y metil-isopropil-alilo. La porción aniónica de los nuevos compuestos cuaternarios puede ser el anión de cualquiera de los ácidos usuales, lo mismo orgánicos que inorgánicos, como por ejemplo cloro, bromo o yodo, o el anión de un ácido orgánico provisto de azufre, en especial un ácido sulfónico como el ácido metan-sulfónico, el ácido bencen-sulfónico o el ácido toluen-sulfónico. Se prefieren en particular el cloro, el bromo y el ácido metan-sulfónico.



= 3 = 318560

En su aspecto de procedimiento, este invento implica la preparación de los compuestos de la fórmula I por cuaternización de una amina terciaria de la fórmula



10. con un compuesto de la fórmula



15. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que antes.

Al efectuar la reacción cuaternizadora, se prefiere utilizar la amina terciaria de la fórmula II y el compuesto de la fórmula III en cantidades aproximadamente equimolares.

20. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo acetona, alcohol, acetato de etilo, dimetil-formamida o éter de petróleo. La temperatura



318560

= 4 =

de la reacción no es crítica, aunque se prefiere actuar a temperatura elevada, a ser posible a temperatura entre unos 50°C y unos 130°C.

5. En una modalidad preferida, la reacción cuaternizadora se efectúa con un compuesto de la fórmula III, donde R₄ es un grupo alílico o un grupo alílico sustituido por alquilo inferior.

10. Las aminas terciarias de la fórmula II que se emplean como materiales de partida son esencia substancias conocidas y pueden prepararse de manera ordinaria por introducción de los grupos deseados en aminas primarias o secundarias.

15. Los compuestos amónicos cuaternarios de este invento son útiles como agentes fungicidas o fungistáticos. En particular, son activos contra los dermatófitos que causan predominantemente micosis de los pies (por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Epidermophyton floccosum*), así como también contra otros dermatófitos (por ejemplo *Trichophyton schoenleinii* y *Microsporum canis*). También son tóxicos para los fermentos como *Candida albicans*, para los
20. hongos mohosos como *Aspergillus fumigatus* y para bacterias como *Streptococci*, *Staphylococci*, *Coli* y *Pyocyanus*. Como puede verse por las actividades expuestas, estos compuestos manifiestan un amplio espectro antimicrobiano. Dado que la micosis de los pies puede depender al mismo tiempo de fermento-



= 5 =

318560

tos y bacterias, los compuestos aquí detallados son particularmente idóneos para esta indicación.

Los compuestos de este invento son útiles como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contienen en cantidades de un 0,2 a 5% en mezcla con vehículos farmacéuticos inertes, orgánicos o inorgánicos, aptos para aplicación local, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden elaborarse en forma pulverulenta o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones, emulsiones o aerosoles. Pueden contener coadyuvantes, como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes o amortiguadores. Asimismo pueden contener otros materiales de valor terapéutico.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, pero no lo limitan. Todas las temperaturas están en grados Centígrados.



318500

= 6 =

EJEMPLO 1.

100 g de n-tetradecil-dimetilamina se disolvieron en 500 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición 40-45^o) y se trataron con 55 g de bromuro de alilo. Se hirvió la mezcla en reflujo durante 5 horas y luego se la dejó reposar durante la noche. Al día siguiente, se separó por filtración la pasta blanca obtenida, se la lavó con éter de petróleo y se la secó en vacío sobre pentóxido fosfórico. Se obtuvo bromuro de n-tetradecil-alil-dimetil-amonio, en forma de un polvo blanco e higroscópico, de punto de fusión 61-63^o.

EJEMPLO 2.

100 g de n-tetradecil-dimetilamina se disolvieron en 300 cc de acetona, se trataron con 40 g de cloruro de alilo y se calentó la mezcla en reflujo durante 5 horas. Se destiló el disolvente, se trituró el residuo sólido con éter de petróleo y se filtró. Luego se lavó con éter de petróleo y se secó en vacío sobre pentóxido fosfórico. Se obtuvo cloruro de n-tetradecil-alildimetil-amonio, en forma de un polvo blanco e higroscópico, de punto de fusión 144-147^o.



= 7 =

318560

EJEMPLO 3.

100 g de n-tetradecil-dietilamina se disolvieron en 300 cc de acetona, se trataron con 50 g de bromuro de alilo y se calentaron en reflujo durante 8 horas. Después de evaporar la acetona, se disolvió el residuo en 500 cc de metanol acuoso al 80% y se extrajo esta solución, por tres veces, con 200 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición 40-45°) cada vez. Se concentró en vacío la solución metanólica y se secó el residuo en vacío. Se obtuvo bromuro de n-tetradecil-alil-dietil-amonio, en forma de un polvo higroscópico y de color gris claro, con punto de fusión 63-66°.

EJEMPLO 4.

100 g de n-tetradecil-dimetilamina se disolvieron en 400 cc de acetona, se trataron con 70 g de bromuro de dimetilalilo y se calentó la mezcla en reflujo durante 5 horas. Después de la evaporación del disolvente, se disolvió el residuo en 500 cc de metanol acuoso al 80% y se extrajo la solución metanólica, por tres veces, con 200 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición 40-45°) cada vez. Se concentró la solución metanólica y se secó el residuo en vacío. Se obtuvo bromuro de n-tetradecil-dimetilalil-dimetil-amonio, en forma de un polvo higroscópico y de color gris claro, con punto de fusión 58-60°.



= 8 =

318560

EjemPlo 5.

Preparación de pasta de la composición que sigue:

	bromuro de n-tetradecil-alil-dimetil- -amonio	2,0 g
5.	dióxido de titanio	3,0 g
	lanolina desodorizada	2,0 g
	vaselina amarilla	3,0 g
	estearina	6,0 g
	alcohol cetílico	6,0 g
10.	Tween 60	5,0 g
	agua destilada	hasta 100, 0 g

En un baño de vapor, se fundieron conjuntamente, en las cantidades arriba indicadas, la lanolina desodorizada, la vaselina amarilla, la estearina, el alcohol cetílico y el Tween 60 (A). El agua caliente (a unos 75°) se añadió de una vez a la fusión A, caliente (a unos 70-75°). Se agitó el conjunto, para enfriarlo hasta la temperatura ambiente, mientras el agua evaporada se reemplazaba continuamente por agua destilada (B).

Se mezclaron entre sí la materia activa y el dióxido de titanio, después de haberlos tamizado finamente por separado (C). A esta mezcla de polvo (C) se agregó gradual-



mente el substrato unguentoso (B) cuidando de que la mezcla de polvo (C) se desliera bien en el substrato unguentoso (B) y quedara finamente distribuido en éste. Se reemplazó el agua evaporada.

5. EJEMPLO 6.

Preparación de una pomada de la composición siguientes:

	Bromuro de n-tetradecil-alil-dimetil-amonio	1 g
10.	Acido silícico "Aerosil"	4 g
	Dióxido de titanio	20 g
	Talco	20 g
	Glicerina (pura)	20 g
	Agua destilada	hasta 100 g.

15.

Se disolvió la substancia activa, a unos 50°C, en una cuarta parte, aproximadamente, del agua (A).

20.

Por medio de un homogeneizador, se elaboró en un mortero el ácido salícico, a la temperatura ambiente, hasta obtener una mezcla homogénea y luego se combinó ésta con la glicerina (B).

Se añadió entonces la solución acuosa (A) a la mezcla (B) y se homogeneizó con ayuda de un homogeneizador (C).

25.

A la mezcla (C) se añadió, en porciones, la mezcla,



= 10 =

318560

5. tamizada finamente, de dióxido de titanio y talco. Después de cada porción añadida se procedió a la homogeneización por medio de un homogeneizador, de modo que se formó una pomada fina y sin grumos. Después de reemplazar el agua evaporada, se puso la pomada acabada en tubos que fueron cerrados inmediatamente.

= 11 =

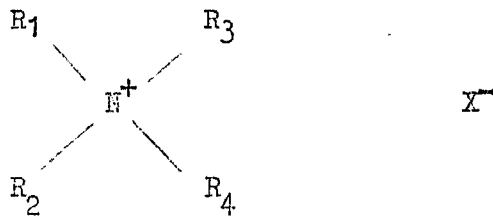


318560

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 13486/64 del 16 de octubre de 1964:

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos amónicos cuaternarios, de la fórmula



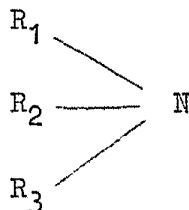
10. donde uno de los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representa un grupo tetradecílico, otro representa un grupo alílico o un grupo alílico sustituido por alquilo inferior, los dos símbolos restantes representan grupos alílicos inferiores y X representa la porción aniónica de un ácido,



= 12 =

318560

caracterizado porque consiste en tratar una amina terciaria de la fórmula



5. con un compuesto de la fórmula



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen el mismo significado que antes.

10. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que uno de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es un grupo alí-

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 2, en el que dos de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan grupos metálicos.



1965

318560

= 13 =

318560

4. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_4 es un grupo alílico.
5. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es bromo.
5. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, que comprende tratar n-tetradecil-dimetilamina con bromuro de alilo.
7. Procedimiento para la preparación de compuestos amónicos cuaternarios.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 13 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 de Octubre de 1965

P. 2.

JAIME ISERN

P. P.