

319047



P.- 30.437

15.78-845
Quaternary salts of basic
 β -(1-naphthyl) acrylic esters"

29 OCT. 1965

319047

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ISTITUTO DE ANGELI S.p.A., entidad italiana,
establecida en Via Serio 15, Milan, Italia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES CUATERNA-
RIAS DE ESTERES BASICOS DEL ACIDO BETA-(1-NAFTIL)-ACRILI
CO"

La presente invención se refiere a sales cuater
narias de ésteres básicos del ácido β -(1-naftil)-acrílico
que poseen actividades antibacterianas y antifúngicas va-
liosas.

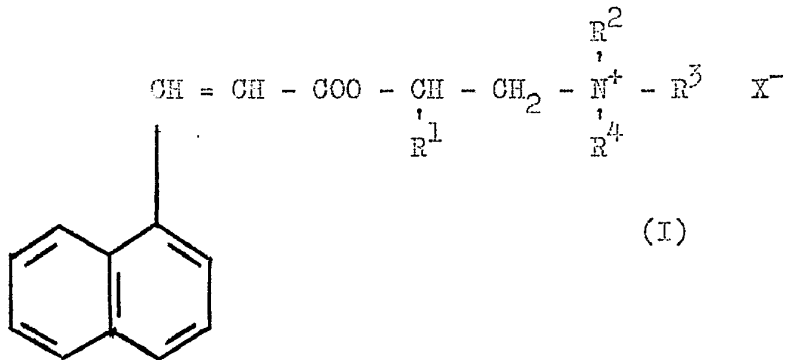
5

La presente invención se refiere a compuestos
que responde a la fórmula general:

**POOR
QUALITY**



5



(I)

en la cual R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 arilo; R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, re-
 presentan cada uno un grupo arilo, o bien R^2 y R^3 , junta-
 mente con el átomo de nitrógeno adyacente, representan un
 grupo heterocíclico que puede contener, si se desea, un
 hetero-átomo adicional; R^4 representa un grupo alcoholo,
 haloalcoholo, arilo o acilo; y X representa un anión,
 por ejemplo un ión halogenuro o sulfato de alcoholo.

Según se ha manifestado más arriba, los com-
 puestos que responden a los principios de la presente in-
 vención poseen actividades antibacterianas y antifúngicas
 valiosas, y se destinan especialmente al tratamiento tóxi-
 co de infecciones bacterianas y fúngicas. En los compues-
 tos que responden a la fórmula I, en los cuales R^1 repre-
 senta un grupo arilo, representa preferentemente un grupo
 fenilo. Cuando R^2 y R^3 representan grupos alcoholo, repre-
 sentan ventajosamente grupos alcoholo que contienen de 1
 hasta 6 átomos de carbono; cuando R^2 y R^3 juntamente con
 el átomo de nitrógeno adyacente representan un grupo hete-
 rocíclico, se trata ventajosamente de un grupo heterocí-
 clico saturado de 5 ó 6 miembros tal como por ejemplo un
 grupo pirrolidino, piperidino o morfolino. R^4 representa

319047



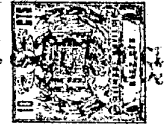
preferentemente un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono (tal como por ejemplo un grupo metilo, etilo, butilo, isocamilo, octilo, decilo, dodecilo, hexadecilo u octadecilo); un grupo bromo-alcoholilo tal como por ejemplo un grupo 6-bromo-hexilo; un grupo bencilo; o un grupo acetilo. X representa preferentemente un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfato de metilo.

Son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención en virtud de sus actividades antibacterianas y antifúngicas especialmente valiosas, los compuestos de fórmula I en los cuales R⁴ representa un grupo alcoholilo que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como por ejemplo los siguientes:

- a) dodecil-bromuro de p-(1-naftil)-acrilato de 2-(dimetilamino)etilo,
- b) decil-bromuro de p-(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidino)etilo,
- c) decil-bromuro de p-(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)etilo, y
- d) decil-bromuro de p-(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-piperidino)etilo.

Entre estos compuestos, se prefiere en particular el compuesto (b) para utilizarlo en las preparaciones medicinales.

La actividad antibacteriana de los compuestos que responden a los principios de la presente invención, puede demostrarse mediante ensayos "in vitro" que utilizan la técnica de dilución (1:2 en caldo de triptosa fosfato 1:2 (Difco)) contra los microorganismos siguientes: Bacillus subtilis ATCC 6633, Micrococcus prorepens, var.



aureus ATCC 6538F, Streptococcus haemolyticus C203 America, Escherichia coli Mc.Leod ATCC 10536, Proteus vulgaris ATCC 7029 y Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145. Cultivos de los microorganismos que contaban de 18 a 24 horas de edad, adecuadamente diluidos, se inocularon con los compuestos a ensayar, y, luego de incubación durante 24 horas a la temperatura de 37°C, se estimó la concentración mínima del compuesto que era capaz de provocar inhibición del desarrollo de los microorganismos.

La actividad antifúngica de los compuestos de acuerdo con la presente invención se ha demostrado mediante ensayos "in vitro" que utilizaban la técnica de dilución (1:2 en base de Sabouraud (B.B.L.)) contra los microorganismos siguientes: Candida albicans ATCC 10231, Trichophyton mentagrophytes ATCC 3757 y Saccharomyces cerevisiae ATCC 9763. Con Candida Albicans y Saccharomyces cerevisiae se efectuó la incubación, luego de inoculación de los compuestos a ensayar, durante un período de 24 horas antes de la estimación de la concentración inhibitoria mínima; con Trichophyton mentagrophytes, el período de incubación fue de cinco días.

La tabla siguiente resume los resultados de los ensayos llevados a cabo sobre los compuestos a), b), c) y d) de acuerdo con la presente invención. Estos ensayos se llevaron a cabo mediante la técnica de suspensión que corresponde al método de Said y colaboradores, descrito en Annales pharm. franc. 21, 187, 1963, y los resultados ponen de manifiesto las actividades bactericidas y fungicidas de los cuatro compuestos aún en muy bajas concentraciones.

Actividad bactericida, concentración inhibitoria mínima en
 g/1000 ml

Actividad fungicida, concentración inhibitoria mínima en
 g/1000 ml

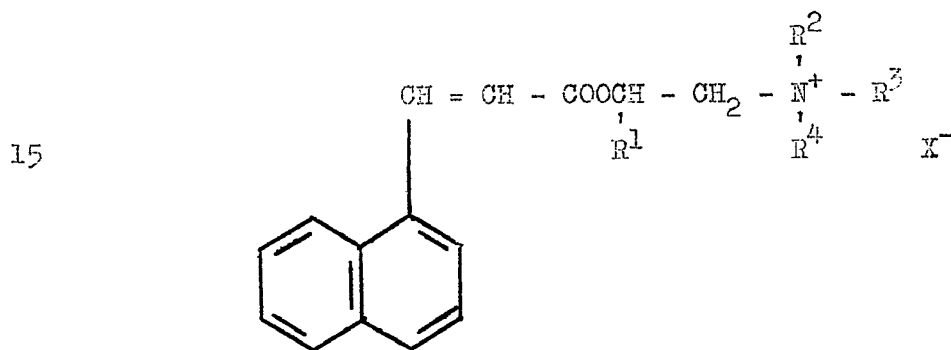
Compuesto	<u>Micrococcus</u>		<u>Streptococcus</u>		<u>Salmonella</u>		<u>E. coli Mc.</u>		Candida albicans ATCC. 10231
	<u>pyogenes</u>	<u>Var. Aureus</u>	<u>Haemolyticus</u>	<u>typhi</u>	<u>Leod</u>	<u>M 507 F 30</u>	<u>ATCC. 10536</u>		
a)	ATCC. 6578 F	C. 203 Amer.	0,0005	0,0008	0,0004	0,0002	0,0002	0,0002	
b)	0,0002	0,0005	0,0001	0,0015	0,0008	0,0004	0,0004	0,0004	
c)	0,0004	0,0001	0,0001	0,0015	0,0008	0,0004	0,0008	0,0004	
d)	0,0001	0,0005	0,0005	0,0032	0,0008	0,0004	0,0008	0,0004	

319047



Los compuestos de acuerdo con la presente invención se han probado también sobre ojos de conejos, y por inyección subcutánea en el abdomen de ratones con el objeto de verificar si los compuestos son adecuados para aplicación tópica. Estos ensayos pusieron de manifiesto que los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen buena compatibilidad con respecto a la piel.

De acuerdo con la presente invención, se provee un procedimiento para la preparación de compuestos que responde a la fórmula general:

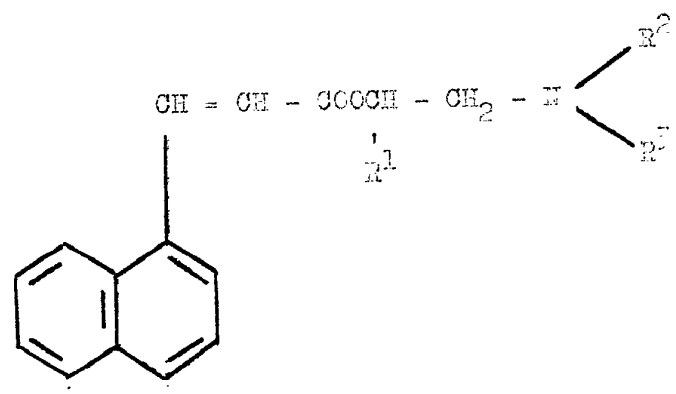


20 en la cual R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo arilo; R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alcohilo, o bien R^2 y R^3 , juntamente con el átomo de nitrógeno a que están unidos, representan un grupo heterocíclico, que, si se desea, puede contener un hetero-átomo adicional; R^4 representa un grupo alcohilo, haloalcohilo, arilo o acilo; y X representa el anión asociado en el cual una amina que responde a la fórmula general:

319047



5



10 se hace reaccionar con un agente de cuaternización con el objeto de introducir el sustituyente R⁴ y el anión X.

15 El agente de cuaternización será, en general, un compuesto que responde a la fórmula R⁴X', donde X' es un ión halogenuro o sulfato de alcohilo. Cuando se desea que el compuesto final tenga un anión que no sea halogenuro ni sulfato de alcohilo, ello puede lograrse mediante técnicas convencionales de intercambio de iones.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, acetato o nitrilo, respectivamente a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C. El tiempo de reacción varía generalmente entre 2 y 30 días de acuerdo con la naturaleza de los reactivos utilizados. Las sales cuaternarias que responden a la fórmula I son, en general, relativamente insolubles en el medio disolvente orgánico y precipitan lentamente en forma cristalina; aún cuando en algunos casos, resulta deseable separar el disolvente para aislar el producto. Los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden purificarse de cualquier manera conveniente; tal como por ejemplo mediante

25

30

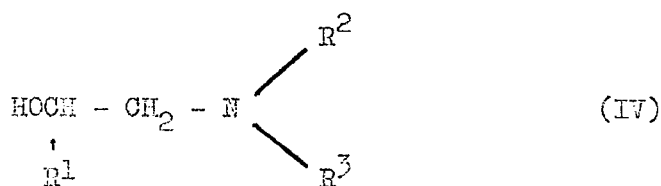


el lavado con éter.

Los compuestos de fórmula III utilizados como materiales iniciales en el procedimiento precedentemente descrito de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de cualquier manera conveniente, tal como por ejemplo siguiendo alguno de los métodos siguientes:

1) Reacción del cloruro β -(1-naftil)-acrílico correspondiente con un aminoalcohol que responde a la fórmula:

10



15

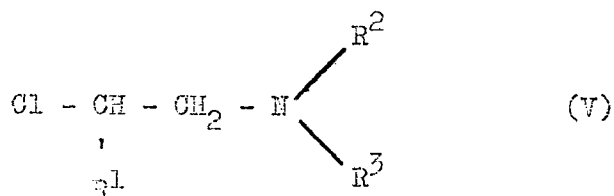
(donde R^1 , R^2 y R^3 están de acuerdo con lo definido más arriba). La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico tal como por ejemplo éter, benceno o dioxano bajo condiciones sustancialmente anhidras, y en presencia de un agente ligador de ácido tal como, por ejemplo, un exceso del aminoalcohol que responde a la fórmula IV. La mezcla de reacción se somete ventajosamente a reflujo durante dos a cuatro horas con el objeto de llevar a cabo la reacción.

20

25

2) Reacción del β -(1-naftil)-acrilato de sodio con una cloroamina que responde a la fórmula:

30



319047

43

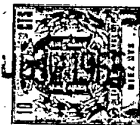


(donde R^1 , R^2 y R^3 responde a lo definido más arriba). La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico tal como por ejemplo, etanol o propanol, sometiendo la mezcla de reacción a reflujo durante 15 a 24 horas.

Los compuestos que responde a la fórmula (II) pueden ser líquidos viscosos de color amarillo pálido o sólidos cristalinos blancos, insoluble en agua pero solubles en disolventes orgánicos comunes y en soluciones féidas acuosas. Varios de los compuestos de fórmula II utilizables como materiales indolales, son compuestos nuevos.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención son, en general, sólidos cristalinos incoloros que tienen diversas solubilidades en el agua. Las sales cuaternarias formadas con cloruro de bencilo, cloruro de metilo, bromuro de butilo y bromuro de isonitrilo, son, por ejemplo, solubles en agua; mientras que las sales formadas con halogenuros de alcohol de cadena más larga son insolubles o bien apenas solubles en agua.

Además, de acuerdo con la presente invención se proveen composiciones farmacéuticas (y especialmente composiciones adecuadas para uso local) que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I asociado con un vehículo o excipiente farmacéutico. Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser adecuadas, por ejemplo, para aplicarlas a la piel, o alternativamente pueden prestarse para utilizarlas en la nariz, oído o boca. Las composiciones pueden adoptar, por lo tanto, la forma de ungüentos, cremas, buches, soluciones para gotas nasales y otológicas, tinturas alcohólicas, polvos para



uso tópico, tabletas vaginales y supositorios, soluciones para rociar, y similares. Las composiciones preferidas de acuerdo con la presente invención contienen desde 0,02 a 1,5% del compuesto o compuestos que responden a la fórmula I. Si se desea, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener también compuestos terapéuticos adicionales a los compuestos que responde a la fórmula I, por ejemplo esteroides anti-inflamatorios (por ejemplo, prednisolona, triancinolona, betametazona o dexametasona), antibióticos especialmente adecuados para administración local (por ejemplo, neomicina) y anestésicos locales (por ejemplo, xilocaina).

Con el objeto de lograr una mejor comprensión de la presente invención, se proporcionan los ejemplos siguientes a título ilustrativo solamente:

EJEMPLO 1

Se someten a reflujo durante una hora 19,8 g de ácido β -(1-naftil)-acrílico y 50 mililitros de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se elimina por destilación bajo presión reducida, y el residuo aceitoso se redissuelve en 20 ml de benceno anhidro. Se agregan luego lentamente 14,5 g de 2-(N-piperidino)-etanol en 20 ml de benceno anhidro a la solución en benceno que se refrigera externamente durante la adición de manera de no permitir que la temperatura aumente por encima de 20°C. Se agregan luego 20 ml adicionales de benceno anhidro, y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante tres horas. Después de enfriar, el sólido en suspensión se filtra, se lava con benceno y se cristaliza desde etanol ab-

319047



soluto. Se obtiene así el clorhidrato de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-piperidino)-etilo (punto de fusión de 197°C).

5 La base libre, obtenida por tratamiento con KOH de una solución acuosa del clorhidrato, es un líquido viscoso de color amarillo pálido que hierve a la temperatura de 189 a 191°C bajo presión de 0,1 ml de mercurio.

Análisis: hallado % C 77,95 H 7,55 N 4,49

10 para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ calculado % 77,64 7,49 4,53

Los compuestos siguientes se preparan de manera análoga:

β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo

Punto de ebullición 170 - 175°C bajo una presión de 0,2 ml de mercurio.

15 Análisis: Hallado % C 76,3 H 7,10 N 5,39

para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ calculado % 75,31 7,11 5,20

Clorhidrato: punto de fusión de 153°C

β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo

20 Punto de ebullición de 197 - 199°C bajo una presión de 0,01 ml de mercurio.

Análisis: hallado % C 77,50 H 7,13 N 4,38

para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ calculado % 77,26 7,17 4,74

Clorhidrato: punto de fusión de 151°C.

β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

25 Punto de fusión de 82 - 83°C (cristalizado desde isopropanol)

Análisis: hallado % C 79,83 H 6,82 N 4,00

para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ calculado % 79,97 6,71 4,06

Clorhidrato: punto de fusión de 181 - 183°C

30 β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-morfolino)-etilo

319047



punto de fusión de 117°C (cristalizado desde etanol 95,5)

Análisis Hallado % C 78,00 H 6,59 N 3,61

para $C_{25}H_{25}O_2N$ calculado % 77,49 6,50 3,62

clorhidrato: punto de fusión de 200 - 204°C.

5 β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-piperidino)-etilo

punto de fusión de 78 - 79°C (cristalizado desde etanol 95,5)

Análisis: hallado % C 81,46 H 7,11 N 3,67

para $C_{26}H_{27}O_2N$ calculado % 81,01 7,06 3,63

10 clorhidrato: punto de fusión de 191 - 192°C.

EJEMPLO 2

Una suspensión de 50 g de β -(1-naftil)-acrilato de sodio y 53,9 g de 2-(N-morfolino)-1-cloroetano en 400 ml de isopropanol se somete a reflujo durante 20 horas.

15 El cloruro de sodio formado durante la reacción se separa por filtración en caliente. El β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-etilo crudo cristaliza por enfriamiento, y, después de recristalizar desde isopropanol, pone 20 de manifiesto un punto de fusión de 80 a 82°C.

Análisis: hallado % C 73,01 H 6,81 N 4,60

para $C_{19}H_{21}O_2N$ calculado % 73,29 6,80 4,50

clorhidrato: punto de fusión de 213°C.

EJEMPLO 3

25 11 ml de una solución al 18% de bromuro de metilo en benceno se agregan a 4,1 g de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo en 10 ml de benceno anhidro, y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 30 días. El precipitado así formado se separa por

319047



filtración, se lava con benceno y luego con agua. Se obtiene así metil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo bajo la forma de un sólido cristalino blanco cuyo punto de fusión es de 174°C.

5 Análisis: Hallado % C 60,12 H 7,10 N 5,21 Br 26,0
para $C_{18}H_{22}O_2NBr$ calculado % 59,35 6,67 5,84 21,94

Las sales cuaternarias siguientes, se preparan de manera análoga.

10 n. butil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 4 días, punto de fusión de 136-138°C.

Análisis: hallado % C 62,36 H 7,01 N 5,70 Br 19,15
para $C_{21}H_{28}O_2NBr$ calculado % 62,06 6,94 5,45 19,60

15 isoamil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 5 días, punto de fusión de 132-134°C.

Análisis: hallado % C 62,61 H 7,00 N 5,71 Br 19,11
para $C_{22}H_{30}O_2NBr$ calculado % 62,67 7,19 5,73 19,61

20 6-bromohexil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 7 días, punto de fusión de 139 - 140°C

Análisis: hallado % C 57,81 H 6,11 N 2,69 Br 31,01
para $C_{25}H_{31}O_2NBr$ calculado % 57,8 6,09 2,75 31,14

25 n-octil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 7 días, punto de fusión de 157 - 158°C.

Análisis: hallado % C 64,95 H 7,77 N 3,05 Br 17,41
para $C_{25}H_{36}O_2NBr$ calculado % 64,95 7,85 3,05 17,28

30 n-decil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo

319047



Tiempo de reacción: 12 días, punto de fusión de 165 - 168
°C.

Análisis: hallado % C 66,01 H 8,19 N 2,39 Br 16,33

para $C_{27}H_{40}O_2NBr$ calculado % 66,10 8,22 2,36 16,29

5 N-dodecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetila-
minoetilo

Tiempo de reacción: 12 días, punto de fusión de 156 - 158
°C.

Análisis: hallado % C 67,41 H 8,56 N 2,69 Br 15,45

10 para $C_{29}H_{44}O_2NBr$ calculado % 67,20 8,55 2,70 15,41

metil-bromuro de β -(naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-
etilo

Tiempo de reacción: 3 días, punto de fusión de 175 - 177
°C.

15 Análisis: hallado % C 59,91 H 5,88 N 3,43 Br 19,66

para $C_{20}H_{24}C_3NBr$ calculado % 59,12 5,95 3,45 19,67

metil-bromuro de β -(1-naftil-acrilato de 2-(N-piperidino)-
etilo

Tiempo de reacción: 2 días, punto de fusión de 175°C.

20 Análisis: hallado % C 62,43 H 6,43 N 3,51 Br 19,60

para $C_{21}H_{26}O_2NBr$ calculado % 62,38 6,48 3,46 19,77

metil-bromuro de β -(1-naftil-acrilato de 2-(N-pirrolidino)
-etilo

Tiempo de reacción: 2 días, punto de fusión de 178°C.

25 Análisis: Hallado % C 61,10 H 6,18 N 3,51 Br 20,39

para $C_{20}H_{24}C_2NBr$ calculado % 61,54 6,20 3,59 20,47

n-butil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidi-
no)-etilo

Tiempo de reacción: 6 días, punto de fusión de 214 - 220

°C.

319047



- Análisis: hallado % C 63,10 H 6,88 N 7,21 Br 18,57
 para $C_{23}H_{30}O_2NBr$ calculado % 63,90 6,99 7,24 18,88
isoamil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirolidino)-etilo
- 5 Tiempo de reacción: 6 días, punto de fusión 215 - 213°C.
 Análisis: hallado % C 64,59 H 7,21 N 7,11 Br 17,50
 para $C_{24}H_{32}O_2NBr$ calculado % 64,50 7,27 7,14 17,20
6-bromohexil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirolidino)-etilo
- 10 Tiempo de reacción: 7 días, punto de fusión 30-100°C.
 Análisis hallado % C 55,99 H 6,11 N 2,53 Br 29,50
 para $C_{25}H_{33}O_2NBr_2$ calculado % 55,60 6,13 2,53 29,35
n.octil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirolidino)-etilo.
- 15 Tiempo de reacción: 3 días, punto de fusión 132 - 133°C.
 Análisis: hallado % C 66,55 H 7,81 N 2,90 Br 18,41
 para $C_{27}H_{38}O_2NBr$ calculado % 66,76 7,84 2,87 16,36
metil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetil-aminoetilo
- 20 Tiempo de reacción: 2 días, punto de fusión de 210°C.
 Análisis: hallado % C 65,21 H 5,83 N 3,13 Br 18,67
 para $C_{24}H_{26}O_2NBr$ calculado % 65,48 5,95 3,16 18,15
dimetil-sulfato de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetil-aminoetilo
- 25 Tiempo de reacción: 14 días, punto de fusión de 168 - 172
 °C.
 Análisis: hallado % C 62,8 H 6,21 N 2,84
 para $C_{25}H_{29}O_6NS$ calculado % 63,68 6,20 2,97
metil-ioduro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetil-aminoetilo
- 30

319047



Tiempo de reacción: 2 días, punto de fusión de 173 - 176

°C.

Análisis: hallado % C 59,90 H 5,29 N 2,89 I 26,19

para $C_{24}H_{26}C_2NI$ calculado % 59,12 5,38 2,87 26,06

5 n-butil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 20 días, punto de fusión de 160 - 165

°C.

Análisis: hallado % C 67,44 H 6,55 N 3,01 Br 16,66

10 para $C_{27}H_{32}O_2NBr$ calculado % 67,20 6,69 2,91 16,57

isoamil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 20 días a la temperatura de 50°C. El producto se aisló por separación del disolvente. Punto de

15 fusión de 84 a 88°C.

Análisis: hallado % C 67,91 H 6,83 N 2,86 Br 16,44

para $C_{28}H_{34}O_2NBr$ calculado % 67,73 6,90 2,82 16,10

5-bromo-hexil-bromo de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

20 Tiempo de reacción: 7 días, punto de fusión de 70 - 75°C.

Análisis: hallado % C 59,01 H 5,03 N 2,13 Br 27,03

para $C_{29}H_{35}C_2NBr_2$ calculado % 59,12 5,99 2,38 27,11

n-octil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

25 Tiempo de reacción: 8 días, punto de fusión de 82°C.

Análisis: hallado % C 69,51 H 7,57 N 2,59 Br 14,92

para $C_{31}H_{40}C_2NBr$ calculado % 69,13 7,49 2,60 14,84

n-decil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

70 Tiempo de reacción: 20 días, punto de fusión de 74 - 78°C.

319047



Análisis: hallado % C 70,61 H 7,94 N 2,47 Br 14,14
para $C_{35}H_{44}O_2NBr$ calculado % 70,00 7,82 2,47 14,10
n-dodecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-di-
metilaminoetilo

5 Tiempo de reacción: 25 días, punto de fusión de 98-102°C

Análisis: hallado % C 70,8 H 8,11 N 2,40 Br 13,59
para $C_{35}H_{40}O_2NBr$ 70,7 8,14 2,36 13,44
metil-bromuro de μ -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-
morfolino)-etilo

10 Tiempo de reacción: 6 días, punto de fusión de 206 - 207
°C.

Análisis: Hallado % C 64,50 H 5,67 N 2,74 Br 16,57
para $C_{26}H_{28}O_3NBr$ calculado % 64,73 5,85 2,90 16,57
metil bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-ni-
peridino)-etilo

15 Tiempo de reacción: 3 días, punto de fusión de 212°C.

Análisis: hallado % C 67,39 H 6,27 N 2,70 Br 16,91
para $C_{27}H_{30}O_2NBr$ calculado % 67,50 6,29 2,91 16,63
acetil-cloruro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-
piperidino)-etilo

20 Tiempo de reacción: 2 días, punto de fusión 193 - 194°C.

Análisis: hallado % C 72,81 H 6,39 N 3,13 Cl 7,80
para $C_{28}H_{30}O_3NCl$ calculado % 72,50 6,52 3,02 7,64

EJEMPLO 4

25

Se agregan 3,62 g de bromuro de hexadecilo, a la temperatura de 50°C a 2,9 g de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo disueltos en una mezcla de 120 ml de acetonitrilo anhidro y 10 mililitros de benceno anhidro, y la solución así obtenida se mantiene a la tempera

30



tura de 50°C durante 20 días. El sólido así formado se separa por filtración, y luego se lava primero con benceno y luego con éter. Se obtiene de esta manera el hexadecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo bajo la forma de un sólido cristalino blanco cuyo punto de fusión es de 157-160°C.

Análisis: hallado % C 69,21 H 9,10 N 2,59 Br 14,06
para $C_{27}H_{52}O_2NBr$ calculado % 69,00 9,12 2,44 13,91

Las sales de amonio cuaternarias siguientes, se obtienen de manera análoga:

n-butyl-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-etilo

Tiempo de reacción: 5 días. El compuesto se aisló mediante separación del disolvente. Punto de fusión de 177 - 187°C.

Análisis: hallado % C 62,0 H 6,77 N 3,21 Br 17,91
para $C_{25}H_{50}O_2NBr$ calculado % 61,6 6,74 3,12 17,82

n-octil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-etilo

Tiempo de reacción: 20 días, punto de fusión de 36 a 38°C.

Análisis: hallado % C 65,00 H 7,61 N 2,70 Br 15,30
para $C_{27}H_{50}O_2NBr$ calculado % 64,28 7,59 2,73 15,34

n-decil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-etilo

Tiempo de reacción: 60 días. El producto se aisló por separación del disolvente. Punto de fusión de 88 - 92°C.

Análisis: hallado % C 65,10 H 7,88 N 2,57 Br 15,15
para $C_{29}H_{52}O_2NBr$ calculado % 65,40 7,95 2,63 15,01

n-dodecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-etilo.

319047



- Tiempo de reacción: 60 días. El producto se aisló por separación del disolvente. Punto de fusión de 76 - 80°C.
- Análisis: hallado % C 66,95 H 8,51 N 2,50 Br 14,38
para $C_{31}H_{45}O_2NBr$ calculado % 66,40 8,27 2,50 14,26
- 5 n-octil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-piperidino)-etilo
- Tiempo de reacción: 8 días, punto de fusión de 155 - 157°C.
- Análisis: hallado % C 66,18 H 8,01 N 2,81 Br 15,66
10 para $C_{28}H_{40}O_2NBr$ calculado % 66,92 8,02 2,73 15,90
- n-decil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo
- Tiempo de reacción: 20 días, punto de fusión de 92 - 95°C.
- Análisis: hallado % C 67,91 H 8,19 N 2,83 Br 15,41
15 para $C_{29}H_{42}O_2NBr$ calculado % 67,45 8,20 2,71 15,47
- n-dodecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo
- Tiempo de reacción: 25 días, punto de fusión de 90 - 95°C.
- Análisis: hallado % C 68,10 H 8,55 N 2,53 Br 14,55
20 para $C_{31}H_{45}O_2NBr$ calculado % 68,40 8,52 2,57 14,67
- n-octadecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo
- Tiempo de reacción: 25 días, punto de fusión de 82 - 86°C.
- Análisis: hallado % C 70,00 H 9,19 N 2,18 Br 12,75
25 para $C_{37}H_{53}O_2NBr$ calculado % 70,68 9,30 2,25 12,71
- n-octadecil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo
- Tiempo de reacción: 45 días. El compuesto se aisló mediante separación del disolvente. Punto de fusión de 82 - 86°C.
- 30

319047



Análisis: Hallado % C 72,80 H 8,99 N 2,15 Br 11,51
para $C_{41}H_{60}O_2NBr$ calculado % 72,52 8,92 2,06 11,77
n-octil-ioduro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-pi-
peridino)-etilo

5 Tiempo de reacción: 20 días. El producto se aisló median-
te separación del disolvente. Punto de fusión de 158 -
165°C.

Análisis: Hallado % C 65,53 H 7,12 N 2,25 I 20,23
para $C_{34}H_{44}O_2NI$ calculado % 65,23 7,02 2,24 20,22
10 n-decil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-
picridino)-etilo

Tiempo de reacción: 20 días, punto de fusión de 168 -
171°C.

Análisis: hallado % C 71,43 H 8,05 N 2,47 Br 13,21
15 para $C_{36}H_{48}O_2NBr$ calculado % 71,30 7,98 2,31 13,17

EJEMPLO 5

Se adicionan 1,38 g de cloruro de bencilo a una
solución de 2,37 g de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetila-
20 minoetilo en 5 ml de acetona anhidra, y la solución se
mantiene a la temperatura ambiente durante dos días. El
sólido que se separa de esta manera, se separa por filtra-
ción y se lava con éter. Se obtiene así el bencil-cloruro
de β -(1-naftil)-acrilato de 2-dimetilaminoetilo bajo la
25 forma de un sólido cristalino blanco cuyo punto de fu-
sión es de 197 - 198°C.

Análisis: hallado % C 72,51 H 6,60 N 3,57 Cl 9,01
para $C_{24}H_{26}O_2NCl$ calculado % 72,80 6,62 3,55 8,95

Las sales de amonio cuaternarias siguientes, se
30 obtienen de manera análoga:

319047



bencil-cloruro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-morfolino)-etilo

Tiempo de reacción: 5 días a la temperatura de 50°C. Punto de fusión de 156 - 157°C.

5 Análisis: hallado % C 70,99 H 6,45 N 3,12 Cl 8,15
para $C_{26}H_{28}O_2NCl$ calculado % 71,30 6,44 3,20 8,09

bencil-cloruro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-piperidino)-etilo

Tiempo de reacción: 5 días, punto de fusión de 189 - 191 °C.

10 Análisis: hallado % C 74,42 H 6,99 N 3,19 Cl 8,16
para $C_{27}H_{30}O_2NCl$ calculado % 74,38 6,94 3,21 8,15

bencil-cloruro de β -(1-naftil)-acrilato de 2-(N-dipiridino)-etilo.

15 Tiempo de reacción: 5 días. Punto de fusión de 176°C.

Análisis: hallado % C 74,62 H 6,85 N 3,31 Cl 8,39
para $C_{26}H_{28}O_2NCl$ calculado % 74,01 6,60 3,32 8,40

bencil-bromuro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

20 Tiempo de reacción: 15 días. Temperatura de reacción: 50 °C.

El compuesto se aisló mediante separación del disolvente. Punto de fusión de 60 - 65°C.

25 Análisis: hallado % C 69,96 H 5,72 N 2,38 Br 15,33
para $C_{30}H_{30}O.NBr$ calculado % 69,75 5,85 2,71 15,47

bencil-cloruro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-dimetilaminoetilo

Tiempo de reacción: 20 días. Punto de fusión de 178 - 181 °C.



Análisis: hallado % C 76,34 H 6,31 N 2,79 Cl 7,61
 para $C_{30}H_{30}O_2NCl$ calculado % 76,34 6,41 2,97 7,51
bencil-cloruro de β -(1-naftil)-acrilato de 1-fenil-2-(N-pi-
peridino)-etilo

5 Tiempo de reacción: 20 días. Temperatura de reacción: 50°C.
 Punto de fusión de 105 - 110°C.

Análisis: hallado % C 77,10 H 6,80 N 2,75 Cl 6,84
 para $C_{32}H_{34}O_2NCl$ calculado % 77,40 6,69 2,73 6,92

10 Además, es indudable que pueden llevarse a la
 prácticas muchas realizaciones ampliamente diferentes de
 la presente invención pero siempre y cuando sin apartarse
 de los principios fundamentales que se especifican clara-
 mente en las cláusulas reivindicatorias que siguen a con-
 tinuación.

15 Ejemplo 6

tinturas

a) Para desinfectante de la piel preoperatorio:

20 n-decilbromuro de beta-(1-naftil)-acrilato de
 2-(N-pirrolidino)-etilo 0,5 g.
 Alcohol al 70 % c.s. para 100 ml.

b)

25 n-decilbromuro de beta-(1-naftil)-acrilato de
 2-(N-pirrolidino)-etilo 1 g.
 Esencias volátiles industriales 75 ml.
 Agua destilada c.s. para 100 ml.

Ejemplo 7

Soluciones acuosas

30 a) Para desinfectante de la piel preoperatorio:

319047



n-decilbromuro de beta-(1-naftil)-acrilato de
 2-(N-pirrolidino)-etilo 1 g.
 Propilen glicol 5 ml.
 Agua destilada c.s. para 100 ml.

5 b) Desinfectante para manos y brazos del cirujano antes de las operaciones quirúrgicas:

	<u>A</u>	<u>B</u>
<u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-acrilato de		
10 2-(N-pirrolidino)-etilo	0,5 g	0,1 g
Propilenglicol	5 ml	5 ml
Agua destilada	c.s. para 100 ml	100 ml

c) Desinfectante para uso en obstetricia y para quemaduras y heridas:

15 <u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-acrilato de		
2-(N-pirrolidino)-etilo	0,05 g.	
Propilenglicol	5	ml.
Agua destilada	c.s. para 100	ml.

20 Ejemplo 8

	<u>Crema</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
a) <u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-acrilato de 2-(N-pirrolidino)etilo	0,5 g	0,1 g
25 Alcohol cetoestearílico	10 g	10 g
Parafina líquida	10 g	10 g
Agua destilada	c.s. para 100	g 100 g



		A	B
	b) <u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-		
	acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo	0,5 g	0,1 g
	Eter polietileno 1000 monocetílico	2 g	2 g
	Alcohol cetoestearílico	8 g	8 g
5	Alcohol cetílico	5 g	5 g
	Parafina blanda amarilla	10 g	10 g
	Parafina líquida	10 g	10 g
	Glicerina	5 g	5 g
	Agua destilada	c.s. para 100 g	100 g

10

Ejemplo 9

<u>Lociones</u>		A	B
	<u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-acri-		
	lato de 2-(N-pirrolidino)-etilo	0,5 g	0,1 g
15	Lenolina	3 g	3 g
	Alcohol cetílico	2 g	2 g
	Parafina líquida	20 g	20 g
	Glicerina	2 g	2 g
	Agua destilada	c.s. para 100 g	100 g

20

Ejemplo 10Tabletas vaginales

Cada tableta contiene:

	<u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-acri-		
25	lato de 2-(N-pirrolidino)-etilo	0,005 g	0,0005 g
		A	B
	Polisorbato 80	0,010 g	0,010 g
	Lactosa	c.s. para 2 g	2 g

Ejemplo 11

30

Supositorios vaginales

319047



		<u>A</u>	<u>B</u>
Cada supositorio contiene:			
<u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-			
acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo		0,005 g	0,0005 g
5	Gelatina glicerinada	c.s. para 2 g	2 g

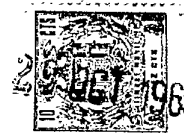
Ejemplo 12Pastillas rómbicas o losangos

		<u>A</u>	<u>B</u>
Cada pastilla contiene:			
10	<u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-		
	acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo	0,002 g	0,0005 g
	Manita	0,200 g	0,200 g
	Talco	0,020 g	0,020 g
	Sustancia aromatizante	c.s.	
15	Azúcar	c.s. para 1 g	1 g

Ejemplo 13Gotas auriculares

<u>n</u> -decilbromuro de beta-(1-naftil)-			
20	acrilato de 2-(N-pirrolidino)-etilo	0,5 g	0,02 g
	Propilenglicol	c.s. para 100 ml	100 ml

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 2 de Noviembre de 1.964, bajo el número 44572/64 prov., se concede a los beneficiarios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



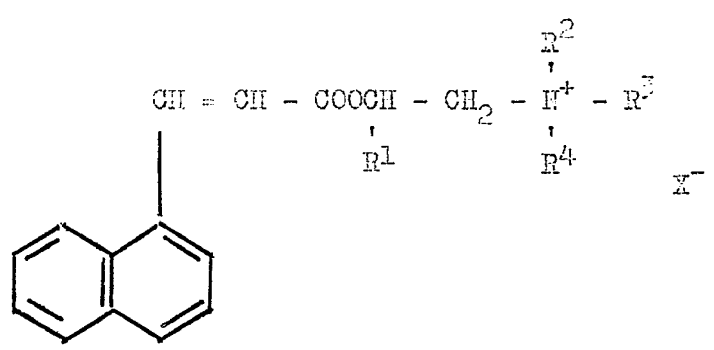
319047

N O T A

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

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos que responden a la fórmula general:

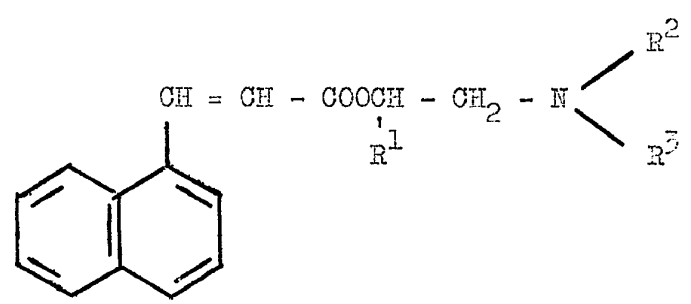
10



15

en la cual R¹ represente un átomo de hidrógeno o un grupo arilo; R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alcohol o bien R² y R³, juntamente con el átomo de nitrógeno a que están unidos, representan un grupo heterocíclico, que, si se desea, puede contener un hetero-átomo adicional; R⁴ representa un grupo alcohol, haloalcohol, arilo o acilo; y X representa el anión asociado en el cual una amina que responde a la fórmula general:

25



30

319047-8 FEB 1950



se hace reaccionar con un agente de cuaternización con el objeto de introducir el sustituyente R^4 y el anión X.

5 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el agente de cuaternización responde a la fórmula R^4X^1 , donde R^4 es un grupo alcohilo, haloalcohilo, aralcohilo o acilo, y X es un ión halogenuro o sulfato de alcohilo.

10 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual la cuaternización se efectúa en presencia de un disolvente orgánico.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el disolvente orgánico es benceno, tolueno, acetona o acetonitrilo.

15 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual la cuaternización se efectúa a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C.

20 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual el anión de la sal cuaternaria formada inicialmente, se sustituye subsiguientemente por intercambio de iones.

7.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual R^1 es un grupo alilo.

25 8.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual R^2 y R^3 representan grupos alcohilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

30 9.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual R^2 y R^3 , junta-



mente con el átomo de nitrógeno a que están unidos, representan un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino.

5 10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual R^4 representa un grupo alcohilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono o un grupo bromoalcohilo.

10 11.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el cual R^4 es un grupo metilo, etilo, butilo, isoamilo, octilo, decilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo, 6-bromohexilo.

12.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo bencilo o acetilo.

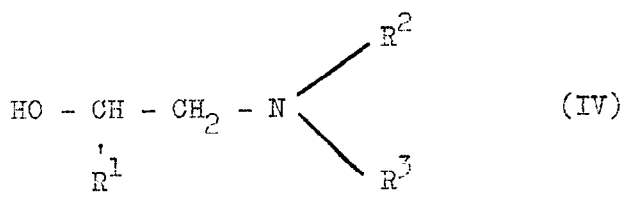
15 13.- Un procedimiento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque X es un ión haluro o alcohilsulfato.

14.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual Y es un ión cloruro, bromuro, yoduro o metilsulfato.

20 15.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R^1 es hidrógeno, R^2 y R^3 , juntamente con el átomo de nitrógeno a que están unidos, forma un grupo pirrolidino, y R^4 es un grupo decilo.

25 16.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual el compuesto inicial anónico se prepara mediante la reacción de un compuesto que responde a la fórmula:

319047



5

con un cloruro de β -(1-naftil)-acrilato, donde R^1 , R^2 y R^3 tienen las significaciones consignadas en la reivindicación 1.

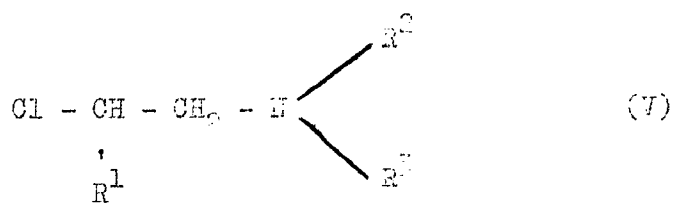
10

17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual la reacción del compuesto IV se efectúa en presencia de un agente ligador de ácido.

15

18.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el compuesto inicial amínico se prepara mediante la reacción del β -(1-naftil)-acrilato de sodio con una cloramina que responde a la fórmula general:

20



25

donde R^1 , R^2 y R^3 tienen las significaciones consignadas en la reivindicación 1.

19.- Un procedimiento para la preparación de sales estériles de esteres básicos del ácido beta-(1-naftil)-acrilico.

30

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

319047



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

Madrid, 29 OCT. 1965

P. A.

Alfonso de Elzabur
Por Pedro