

337995

File No 0165-  
Case 380

8 FEB. 1967



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

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

formulada el 14 de Marzo de 1967, con el número 337.995

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MUNDIPHARMA AG, entidad suiza, establecida en  
Kaiserstrasse 4, Rheinfelden, Canton de Aargau, Suiza, por:  
"UN METODO PARA PREPARAR UNA SAL DE NITROGENO CUATERNARIO"

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento  
para preparar nuevos derivados de nitrógeno cuaternario del  
ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosa-  
licílico y ácido undecilénico, que son útiles para fines te-  
rapéuticos. En particular, se refiere a un procedimiento pa-  
5 ra preparar ciertas sales de amonio cuaternario, piperidinio  
y piridinio, del ácido salicílico, ácido acetilsalicílico,  
ácido para-aminosalicílico y ácido undecilénico.

Los salicilatos son ampliamente usados en medicina  
10 clínica, y tienen propiedades farmacológicas deseables como

6 FEB



agentes analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios. Sin embargo, el ión salicilato tiene ciertas limitaciones inherentes que restringen su uso. Así, se ha mostrado que el ión salicilato causa irritación en el conducto gastrointestinal y también que es agente queratolítico cuando se aplica a la piel.

El énfasis farmacéutico, en el desarrollo de nuevos compuestos de salicilato para uso terapéutico, ha sido la búsqueda de preparaciones de salicilato más solubles, que producen mayor nivel en la sangre. La velocidad de absorción y la duración del nivel de ión salicilato en la sangre han sido los puntos focales primordiales de la investigación farmacológica. Los medios para aumentar la concentración del ión salicilato en los tejidos han recibido poca atención. Los productos de la presente invención proporcionan un medio nuevo para conseguir acción anti-inflamatoria, analgésica y antiséptica a nivel de tejidos y celular, proporcionando gran concentración en los tejidos después de aplicación tópica, soslayando así los factores limitadores asociados con la administración oral y parentenal de los antiguos compuestos de salicilato usuales.

El ácido undecilénico es un compuesto líquido insaturado, de 11 carbonos, amarillo, con característico olor rancio. Primordialmente es un agente fungistático, aunque se puede observar actividad fungicida después de exposición prolongada a altas concentraciones del compuesto. La droga se usa corrientemente contra una variedad de hongos, incluyendo los patógenos corrientes de las micosis superficiales. Debido a las limitaciones del estado líquido, el ácido undecilénico se usa en forma de la sal de cinc, aunque también



se utilizan combinaciones de la sal y el ácido libre. El uso de ión cinc para convertir el ácido undecilénico líquido en una sal sólida estable origina un compuesto insoluble que virtualmente no tiene ninguna penetración en los tejidos. Además, la insolubilidad del compuesto de cinc en fluidos acuosos de tejidos, y productos de exudación, limita la actividad antifúngica global del resto undecilénato.

Inesperadamente, estos nuevos y originales compuestos proporcionan esta gran concentración en tejidos por administración de solamente cantidades mínimas, mucho menores que las dosis requeridas cuando se usa la vía oral. Cuando estos nuevos compuestos son aplicados a la piel y membranas mucosas, atraviesan fácilmente la barrera de tejido graso, concentrándose en los tejidos submucosos y subdérmicos. Además, estos nuevos compuestos presentan gran solubilidad en aceites y disolventes apolares, pero son virtualmente insolubles en medios acuosos. Esta inesperada característica de solubilidad está en contraste directo con la bien conocida solubilidad acuosa de los compuestos cuaternarios, y la característica de ser insolubles en aceites y disolventes apolares, como es sabido para la clase general de sales. A pesar de la insolubilidad del compuesto undecilenato de nitrógeno cuaternario, presenta gran magnitud de actividad antifúngica.

Los compuestos de la presente invención son sales de nitrógeno cuaternario, que se pueden representar por la fórmula general de esta clase de compuestos,  $(R_4N).X$ . Sin embargo, se han de distinguir de otros miembros de esta clase general de compuestos, en que al menos un grupo R es



un radical alcohilo alifático superior, que puede ser saturado o insaturado, y que tiene una longitud de cadena de carbono entre 8 y 20 carbonos. Los restantes grupos R pueden consistir en grupos alcohilo saturados o insaturados de longitud de cadena entre 1 y 4 carbonos, grupos aromáticos, cíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, grupos fenilo, tionilo furfurilo y piridilo; y X puede ser un ión salicilato, acetilsalicilato, para-aminosalicilato o undecilenato.

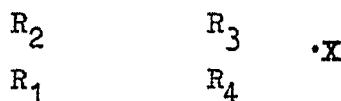
10                   Entre los compuestos de nitrógeno cuaternario de la presente invención se incluyen también aquellos derivados cíclicos de nitrógeno cuaternario tales como los derivados de alcoholpiridinio y alcoholpiperidinio. En estos compuestos cíclicos de nitrógeno cuaternario, el átomo de nitrógeno forma parte del anillo, y el enlace carbono-nitrógeno puede ser saturado o insaturado. La fórmula general de los compuestos de anillo insaturado se representa como  $(R-CH=N.R_1) \cdot X$ , donde el grupo R es de 1 a 4 grupos metilo, y  $R_1$  es un grupo alcohilo superior, saturado o insaturado, que tiene una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos y X es un ión salicilato, acetilsalicilato, para-aminosalicilato y undecilenato. Cuando está implicada una configuración de anillo saturado o insaturado, los compuestos cuaternarios se denominan según la nomenclatura del anillo, tal como, por ejemplo, derivado de dialcoholpiperidinio o derivado de alcoholpiridinio. Sin embargo, las estructuras no anulares se denominan generalmente derivados de tetraalcoholamonio.

25  
30                   Los compuestos de que se trata se pueden preparar por inter-reacción entre una sal apropiada de nitrógeno



cuaternario y una sal básica de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico y ácido para-aminosalicílico. Las sales de amonio cuaternario que tienen la siguiente fórmula estructural se pueden usar para preparar el respectivo salicilato de amonio cuaternario, acetilsalicilato de amonio cuaternario, para-aminosalicilato de amonio cuaternario y undecilenato de amonio cuaternario.

5



10

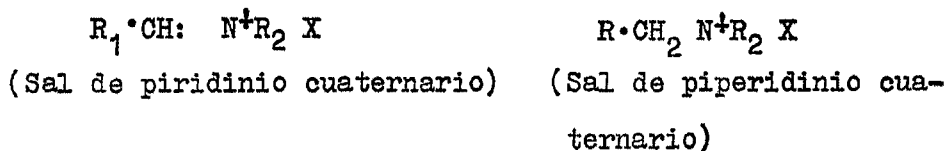
donde  $R_1$  es un grupo alcohol saturado o insaturado, que tiene una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos;  $R_2$  y  $R_3$  son grupos alcohol saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, y  $R_4$  es un radical elegido del grupo que consta de grupos alcohol insaturados y saturados de longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, grupos alcohol cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, grupos fenilo, tionilo, furfurilo y piridilo; y X es un ión elegido del grupo de iones consistente en iones cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y sulfato.

15

20

Los compuestos salicilato, acetilsalicilato, para-aminosalicilato y undecilenato de piridinio cuaternario o piperidinio cuaternario se pueden preparar utilizando como material de partida un compuesto de las siguientes estructuras heterocíclicas saturadas o insaturadas:

25



donde  $R_1$  es un grupo alcohol saturado o insaturado, que tiene una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, y  $R_2$  se elige del grupo que consta de grupos alcohol saturados o insa-

30



turados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos, un grupo alcoholo cíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, grupos tionilo, bencilo y furfurilo; y X es un ión elegido del grupo que consta de iones cloruro, bromuro, yóduro, nitrato y sulfato.

5

El compuesto apropiado de nitrógeno cuaternario es hecho reaccionar con una sal básica de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico y ácido undecilénico, preferiblemente en un medio acuoso o polar. Son disolventes adecuados para esta reacción el agua, alcohol, acetona, cloroformo y clorobenceno. Se pueden utilizar como disolvente mezclas de alcohol y agua, así como mezclas disolventes tales como acetona y benceno, o cloroformo y benceno. Por elección del disolvente adecuado se puede controlar la cinética de la reacción, y se puede acelerar o inhibir la formación del compuesto deseado. Si se desea especialmente reducir la velocidad de reacción se puede utilizar un coloide que sea capaz de absorber al disolvente polar y a la base cuaternaria, de esta forma se pueden utilizar coloides tales como carboximetilcelulosa, pectina y poliácido galacturónico, para reducir la velocidad de reacción.

10

15

20

Cuando se usa ácido acetilsalicílico, y sus sales, como resto ácido para preparar un compuesto de acetilsalicilato de nitrógeno cuaternario, se ha de controlar cuidadosamente el pH del medio de reacción, para evitar la saponificación del éster. Los disolventes acuosos se deben utilizar con cuidado, y se deben evitar las temperaturas mayores de 40°C. El intervalo de pH preferido para la prepa

25

30



5 ración del derivado de acetilsalicilato es menor de un  
pH igual a 8. Esto se puede conseguir preparando primero  
una solución de la sal apropiada de nitrógeno cuaterna-  
rio, y añadiéndole, gota a gota, una solución del compues-  
to de acetilsalicilato. A medida que avanza la reacción,  
el pH de la solución cambiará a la zona ácida, y cuando se  
haya completado la reacción el pH será igual a 3. El di-  
solvente preferido para la formación de derivados de ace-  
tilsalicilato es un alcohol líquido de fórmula ROH, donde  
10 R tiene una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos.

Los derivados de para-aminosalicilato cuaternario  
y los derivados cuaternarios del ácido undecilénico se pue-  
den obtener por los mismos métodos generales de preparación  
aunque la cinética de la reacción para la sal concreta de  
15 amonio cuaternario variará según los materiales de partida  
concretamente usados. Así, el compuesto de para-aminosali-  
cilato cuaternario se formará a menor velocidad que otros  
derivados de salicilato, y puede requerir un tiempo de reac-  
ción mayor, o el uso de catalizadores. Sin embargo, el com-  
puesto de ácido undecilénico formará una sal cuaternaria  
20 a mayor velocidad, debido a su mayor acidez, y la velocidad  
se puede controlar usando coloides, como se ha descrito an-  
tes. Para ambos ácidos es importante la naturaleza del di-  
solvente usado, y un disolvente preferido es un alcohol lí-  
quido de 1 a 4 carbonos, aunque se pueden utilizar alcoho-  
25 les de longitud de cadena de 1 a 6 carbonos, así como otros  
disolventes inertes tales como acetona, cloroformo, benceno  
y éter de petróleo. El purano y dioxano son también ejemplos  
de disolventes inertes que se pueden usar para efectuar es-  
30 tas reacciones.



El salicilato de cetildimetilbencilamonio es un compuesto representativo de las sales de salicilato cuaternario obtenidas por los métodos de la presente invención. Cuando se hace reaccionar cloruro de cetildimetilbencilamonio con salicilato sódico, en presencia de etanol como disolvente, se obtiene salicilato de cetildimetilbencilamonio en forma de sólido blanco que tiene un punto de fusión de 41 a 43°C. El compuesto es extremadamente soluble en alcohol, cloroformo y benceno, pero virtualmente insoluble en agua (0,3%) a 25°C. El análisis del compuesto está de acuerdo con los valores teóricos para carbono, hidrógeno y nitrógeno:

Calculado: C, 77,22%; H, 10,33%; N, 2,81%

Hallado: C, 77,41%; H, 10,05%; N, 2,75%

El salicilato de cetildimetilbencilamonio tiene un peso molecular igual a 497,7, y contiene 27,7% de resto salicilato. El pH de una solución saturada de este compuesto es igual a 3. El espectro infrarrojo del salicilato de cetildimetilbencilamonio tiene los siguientes picos característicos:

1. A  $3400\text{ cm}^{-1}$  se observa la fuerte absorción del nitrógeno cuaternario.

2.- Los picos carbonílicos característicos del ácido salicílico, a  $1650\text{ cm}^{-1}$  y a  $1600\text{ cm}^{-1}$ , se han desplazado hasta los picos del ión salicilato, a  $1625\text{ cm}^{-1}$  y  $1575\text{ cm}^{-1}$ .

3. Cambio del pico carbonílico del ácido salicílico, a  $885\text{ cm}^{-1}$ , a los  $865\text{ cm}^{-1}$  del ión salicilato.

4. Están presentes los picos característicos de cuatro H adyacentes, en el salicilato, a  $760\text{ cm}^{-1}$ , así



como el par de picos a  $735\text{ cm}^{-1}$  y  $705\text{ cm}^{-1}$ , característicos de cinco H adyacentes, hallado en el radical bencílico del cetildimetilbencilamonio.

5 La tensión superficial del salicilato de cetildimetilbencilamonio, determinada a  $25^{\circ}\text{C}$  por el método de elevación capilar, es la siguiente:

	<u>Concentración acuosa</u>	<u>Dinas/cm<sup>2</sup></u>
	0,1%	31,50
	0,05%	35,48
10	0,025%	36,47

Cuando se hace reaccionar cloruro de cetildimetilbencilamonio con undecilenato sódico, se obtiene undecilenato de cetildimetilbencilamonio, con un punto de fusión de  $105$  a  $106^{\circ}\text{C}$ . El compuesto tiene un peso molecular igual a  $534,7$ , y la fórmula empírica  $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{NCl}$ . El análisis del compuesto está de acuerdo con los valores teóricos para carbono, hidrógeno y nitrógeno. El compuesto es soluble en agua (0,1%) y muy soluble en alcohol y cloroformo. Es ligeramente soluble en benceno y éter. El espectro infrarrojo del undecilenato de cetildimetilbencilamonio muestra un fuerte pico de absorción de nitrógeno cuaternario a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , y un par de picos a  $735\text{ cm}^{-1}$  y  $705\text{ cm}^{-1}$ , característicos de cinco átomos de hidrógeno adyacentes que se hallan en el radical bencilo del ión cetildimetilbencilamonio. Hay un desplazamiento característico de las bandas del grupo carboxilo del ión undecilenato.

20 La tensión superficial del undecilenato de cetildimetilbencilamonio fue determinada por el método de elevación capilar, a  $25^{\circ}\text{C}$ , y mostró los valores siguientes:

30

337995



<u>Concentración acuosa</u>	<u>Dinas/cm<sup>2</sup></u>
0,01%	27,1
0,05%	28,1
0,025%	31,0

5 El salicilato de cetilpiridinio se prepara haciendo reaccionar cloruro de cetilpiridinio y salicilato sódico. El compuesto se obtiene en forma de sustancia cristalina blanca que tiene un peso molecular igual a 459,65 y la fórmula empírica  $C_{28}H_{45}O_4N$ . El compuesto tiene un punto de fusión de 53 a 55°C, y su análisis está de acuerdo con los valores teóricos:

Calculado: C, 73,13%; H, 9,90%; N, 3,06%

Hallado: C, 72,68%; H, 9,71%; N, 3,17%.

15 El espectro infrarrojo del salicilato de cetilpiridinio establece que este compuesto es una sal nueva que tiene bandas características separadas de las de los restos que lo componen. El pico característico a  $3400\text{ cm}^{-1}$  establece la banda de nitrógeno cuaternario, y también hay un desplazamiento de los picos carbonílicos característicos del grupo ácido salicílico, indicando la formación de sal. El compuesto es muy soluble en etanol y cloroformo; escasamente soluble en benceno y éter, y virtualmente insolubles en agua (0,15%). El pH de una solución acuosa saturada es igual a 5. La tensión superficial se determinó por el método de elevación capilar, a 25°C, y se hallaron los siguientes valores:

<u>Concentración acuosa</u>	<u>Dinas/cm<sup>2</sup></u>
0,1%	32,33
0,05%	34,85

25 Los siguientes ejemplos ilustran el ámbito de la invención.

30

7-4-1967

337995

8 FEB



### Ejemplo 1

Se añade 1 mol de salicilato sódico, disuelto en 1 litro de alcohol isopropílico, a una solución de 1 mol de cloruro de cetildimetilbencilamonio disuelto en 1 litro de alcohol isopropílico. La mezcla se agita mientras se eleva la temperatura hasta aproximadamente 80°C, que se mantiene durante un periodo de 4 horas. Al final de este periodo, se deja enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se filtra. El disolvente es concentrado bajo presión reducida, hasta 1/3 de su volumen, y se añade un volumen igual de agua, con agitación. La mezcla se abandona para que cristalice, en una nevera. Se obtiene un sólido céreo, que es salicilato de cetildimetilbencilamonio, que funde a de 41 a 43°C. El compuesto tiene un peso molecular igual a 497,768, y la fórmula empírica  $C_{32}H_{51}NO_3$ . El análisis del compuesto está de acuerdo con los valores teóricos de carbono, hidrógeno y nitrógeno.

Calculado: C, 77,22%; H, 10,33%; N, 2,81%

Hallado: C, 77,41%; H, 10,05%; N, 2,7%

El espectro de absorción ultravioleta del salicilato de cetildimetilbencilamonio, obtenido con una solución al 0,002% en alcohol etílico, presenta una absorbancia máxima a 298  $\mu$ , y una mínima a 252  $\mu$ . El espectro infrarrojo del salicilato de cetildimetilbencilamonio tiene unos picos característicos a 3400  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica la fuerte banda de absorción del nitrógeno cuaternario; hay un desplazamiento de los picos carbonílicos característicos del ácido salicílico, a 1650  $\text{cm}^{-1}$ , 1600  $\text{cm}^{-1}$  y 1575  $\text{cm}^{-1}$ . También hay un desplazamiento del pico de 895  $\text{cm}^{-1}$ , a 865  $\text{cm}^{-1}$ . Los picos característicos de los átomos de hidrógeno del anillo



automático se observan a  $760\text{ cm}^{-1}$  y  $705\text{ cm}^{-1}$ .

Cuando se determina la tensión superficial del salicilato de cetildimetilbencilamonio, a  $25^{\circ}\text{C}$ , utilizando el método de elevación capilar, se obtienen los siguientes valores:

5

<u>Concentración acuosa</u>	<u>Dinas/cm<sup>2</sup></u>
0,1%	31,50
0,05%	35,48
0,025%	36,47

10

El compuesto es soluble en etanol, cloroformo y benceno, e insoluble en agua. El pH de una solución saturada de salicilato de cetildimetilbencilamonio, a  $25^{\circ}\text{C}$ , es igual a 3.

#### Ejemplo 2

15

En vez del cloruro de cetildimetilbencilamonio utilizado en el anterior Ejemplo 1 éste se puede reemplazar por una cantidad equimolecular de una sal alcohólica de amonio cuaternario, de fórmula  $(R_1, R_2, R_3, R_4) NX$ , donde  $R_1$  es un grupo alcohilo saturado o insaturado que tiene una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos,  $R_2$  y  $R_3$  son grupos alcohilo saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, y  $R_4$  es un radical elegido del grupo que consta de grupos alcohilo insaturados y saturados, de longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, grupos alcohilo cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, anillos bencilo, tionilo, furfurilo, piridilo y piperidilo, y X es un ión elegido del grupo de iones que consta de iones cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y sulfato. El resto de las etapas es igual, y se obtiene el respectivo salicilato de alcohilo aromático-nitrógeno cuaternario.

20  
25  
30



### Ejemplo 3

En vez del salicilato sódico usado en los anteriores ejemplos 1 y 2, este se puede reemplazar por cantidades equimoleculares de cualquier sal metálica de ácido salicílico, ácido para-aminosalicílico, ácido acetilsalicílico y ácido undecilénico. Dicha sal metálica de los ácidos respectivos es preferiblemente soluble en el disolvente utilizado, y son ejemplos de tales sales las sales sódicas, potásicas y de litio de los respectivos ácidos, antes descritos. También se pueden utilizar sales metálicas insolubles, para preparar los respectivos nuevos compuestos, pero ello requerirá un periodo de síntesis mas largo, y una temperatura elevada. El resto de las etapas es igual, y la sal respectiva de nitrógeno cuaternario se obtiene con buen rendimiento.

### Ejemplo 4

Se añade 1 mol de bicarbonato sódico anhidro, en pequeños incrementos, a una solución de 1 mol de cloruro de cetildimetilbencilamonio disuelto en 1 litro de etanol. A medida que se añade a la solución el bicarbonato sódico tiene lugar un desprendimiento, con formación de una capa aceitosa. La mezcla es agitada hasta que cesa el desprendimiento y se añaden cantidades adicionales de bicarbonato. Cuando se ha añadido todo el bicarbonato, y ha cesado el desprendimiento, la mezcla se somete a extracción con dos columnas de cloroformo. El extracto en cloroformo se añade a una solución de 1 mol de ácido undecilénico, disuelto en 1 litro de cloroformo. La mezcla es agitada y calentada hasta aproximadamente 80°C, durante un periodo de 4 horas. Se interrumpe la agitación, y se deja que la solución vuelva a la temperatura



ambiente. Luego se reduce el volumen del cloroformo, hasta el punto en que justamente empieza la cristalización, y el conjunto es abandonado durante la noche en una nevera. El undecilenato de cetildimetilbencilamonio se obtiene como material céreo blanco que funde a de 105 a 106°C, y tiene la fórmula empírica  $C_{25}H_{46}O_3NCl$ , con un peso molecular igual a 543,7. El compuesto es insoluble en agua (0,1%), y una solución saturada tiene un pH igual a 6,9. El compuesto es extremadamente soluble en alcohol etílico y cloroformo, y ligeramente soluble en benceno y éter.

El espectro infrarrojo muestra una fuerte banda de absorción del nitrógeno cuaternario, a  $3400\text{ cm}^{-1}$ , así como los característicos picos a  $735\text{ cm}^{-1}$  y  $705\text{ cm}^{-1}$ , característicos de los cinco hidrógenos adyacentes que se hallan en el radical bencilo. Cuando se determina la tensión superficial por la técnica de elevación capilar a 25°C, se hallan los siguientes valores:

	<u>Concentración acuosa</u>	<u>Dinas/cm<sup>2</sup></u>
20	0,1%	27,1
	0,05%	28,1
	0,025%	31,0

#### Ejemplo 5

En vez del ácido undecilénico usado en el anterior Ejemplo 4, este se puede reemplazar por cantidades equimoleculares de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico o ácido para-aminosalicílico. El resto de las etapas es igual, y se obtiene la respectiva sal cuaternaria de cetildimetilbencilamonio del ácido salicílico, ácido acetilsalicílico o ácido para-aminosalicílico.



### Ejemplo 6

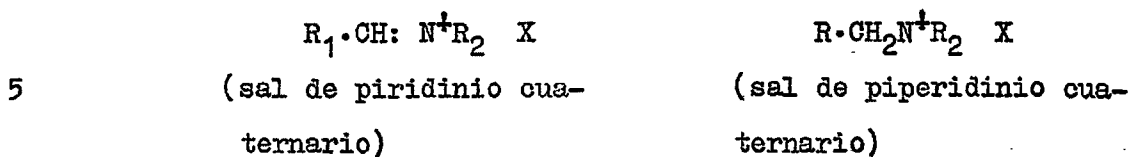
Se añade una solución de bicarbonato sódico al 10% en peso, en pequeños incrementos, a una solución de 0,1 mol de cloruro de cetilpiridinio disuelto en 500 ml de butanol. A medida que se añade la solución de bicarbonato sódico se produce un fuerte desprendimiento. La mezcla es agitada hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, y luego se añade un incremento adicional. Cuando ya no hay más liberación de dióxido de carbono, después de la adición de la solución de bicarbonato sódico, la mezcla es calentada hasta aproximadamente 80°C, con agitación, durante un periodo de media hora. La solución es enfriada, y se añaden 500 ml de cloroformo. Se separa la capa de cloroformo de la capa acuosa. La capa acuosa es sometida dos veces a extracción con cloroformo, y los extractos en cloroformo son añadidos a la primera capa de cloroformo. La solución mixta en cloroformo es secada sobre sulfato sódico anhidro. Luego se añade a la solución en cloroformo seca 0,1 mol de ácido salicílico, disuelto en 750 ml de cloroformo, y se calienta el conjunto a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Al final de este tiempo es enfriada la mezcla, y evaporado el cloroformo a sequedad. El residuo es disuelto en alcohol isopropílico caliente, y se añade agua hasta el punto de cristalización. Luego es abandonada la mezcla en una nevera, para que cristalice, y se obtiene salicilato de cetilpiridinio en rendimiento mejor del 90%.

### Ejemplo 7

En vez de cloruro de cetilpiridinio usado en el anterior Ejemplo 6, este se puede reemplazar por cantida-



des equimoleculares de sal de piridinio cuaternario o piperidinio cuaternario de las siguientes estructuras heterocíclicas saturadas o insaturadas:



10 donde  $R_1$  es un grupo alcohol saturado o insaturado que tiene una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, y  $R_2$  se elige del grupo que consta de grupos alcohol saturados o insaturados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos; un grupo alcohol cíclico o heterocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, grupos tionilo, bencilo y furfurilo y X es un ión elegido del grupo que consta de iones cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y sulfato.

15 El resto de las etapas es igual, y se obtendrán las respectivas sales salicilato de piridinio o piperidinio cuaternarios.

#### Ejemplo 8

20 En vez del ácido salicílico usado en los anteriores Ejemplos 6 y 7, este se puede reemplazar por cantidades equimoleculares de ácido acetilsalicílico, ácido para-amino salicílico y ácido undecilénico. El resto de las etapas es igual, y se obtendrán las respectivas sales cuaternarias de ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico y ácido undecilénico de la base apropiada, piperidina y piridina sustituida.

25

30 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 15 de marzo de 1966, núm. 534.412, se acoge a los beneficios del artº 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

7-4-1967

337995



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:

5

10

15

20

25

1.- Un método para preparar una sal de nitrógeno cuaternario, caracterizado por añadir una sal metálica de un compuesto elegido del grupo que consta de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico y ácido undecilénico, a una solución inerte de un compuesto elegido del grupo de compuestos de fórmula  $(R_1 \cdot R_2 \cdot R_3 \cdot R_4) \cdot NX$ , donde  $R_1$  es un compuesto elegido del grupo que consta de grupos alcohol saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos;  $R_2$  y  $R_3$  son grupos alcohol saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos; y  $R_4$  es un radical elegido del grupo que consta de grupos alcohol saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, grupos alcohol cíclico que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, grupos bencilo, tionilo, furfurilo, piridilo y piperidilo; y  $X$  es un ión elegido del grupo que consta de iones cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y sulfato; compuestos de fórmula  $R_5 \cdot CH: N^+R_6 X$ , donde  $R_5$  es un radical elegido del grupo que consta de grupos alcohol saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 1 a 4 carbonos, y  $R_6$  es un radical elegido del grupo que consta de grupos alcohol saturados o



insaturados que tienen una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos, grupos alcoholo cíclicos y heterocíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, grupos tionilo, bencilo y furfurilo, y X es un ión elegido del grupo que  
5 consta de iones cloruro, bromuro, yoduro, sulfato y nitrato; compuestos de fórmula  $R_7 \cdot CH_2 N^+ R_8 X$ , donde  $R_7$  es un radical elegido del grupo que consta de grupos alcoholo saturados o insaturados que tienen una longitud de cadena de 1 a 5 carbonos, y  $R_8$  es elegido del grupo que  
10 consta de grupos alcoholo saturados e insaturados que tienen una longitud de cadena de 8 a 20 carbonos, grupos alcoholo cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, grupos tionilo, bencilo y furfurilo, y X es un ión elegido del grupo que consta de iones cloruro, bromuro, yoduro, nitrato y sulfato; calentar la mezcla resultante, y  
15 evaporar el disolvente para recuperar de ella la respectiva sal salicilato de nitrógeno cuaternario, acetilsalicilato de nitrógeno cuaternario, para-aminosalicilato de nitrógeno cuaternario o undecilenato de nitrógeno cuaternario.  
20

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha sal de nitrógeno cuaternario es salicilato de cetildimetilbencilamonio, salicilato de cetilpiridinio o undecilenato de cetildimetilbencilamonio.

25 3.- Un método para preparar una sal de nitrógeno cuaternario.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-



tecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

28 FEB. 1967

P.A.

Alfonso de Elizabeta