



419689

PATENTE DE INVENCION

SG.4145

419689

F.C. 4-9-75

Int. Cl.:	C07C/A61K
-----------	-----------

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE AMONIO CUATERNARIAS.

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22, Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

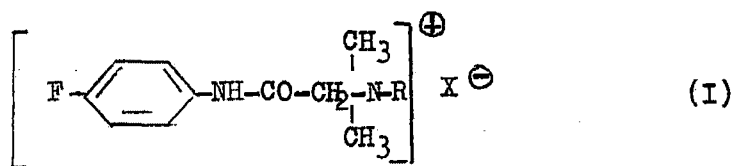
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas sales de amonio cuaternarias dotadas de propiedades desinfectantes, de gran utilidad para composiciones desinfectantes de uso general y para

5. composiciones terapéuticas.



Se sabe ya que las sales de amonio cuaternarias que tienen uno o dos radicales alquilo conteniendo al menos 8 átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, poseen propiedades desinfectantes. Entre estas sales de amonio cuaternarias, el cloruro de lauridimetilbencilamonio, o cloruro de benzalconio, es activo sobre un gran número de gérmenes. No obstante, este cloruro es mucho menos activo, como bactericida, en las bacterias gram-negativas así como en las bacterias gram-positivas, lo que lleva a utilizar este producto en las únicas concentraciones activas ante las bacterias más resistentes, so pena de seleccionar simplemente estas últimas. Ahora bien, entre éstas, se sabe que la Pseudomonas aeruginosa o bacilo piociánico es responsable de numerosos casos de infección en la práctica quirúrgica y médica e incluso de quirófanos enteros, lo que obliga a su cierre con el fin de proceder a la desinfección.

Los productos obtenidos por la siguiente invención se caracterizan por el hecho de que corresponden a la fórmula general:



en la cual: R representa un radical alquilo que contiene de 7 a 16 átomos de carbono en cadena recta o ramificada, y X^{\ominus} representa un anión monovalente mineral u orgánico escogido entre los aniones conocidos por dar sales de amonio cuaternarias.



El símbolo R representa particularmente uno de los radicales siguientes: n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, etil-2 hexilo o un radical que lleva uno o varios grupos metilo, estando comprendido el número total de átomos de carbono entre 7 y 16 y correspondiendo dicho radical a la parte alquilo de los alcoholes que contienen de 7 a 16 átomos de carbono obtenidos por síntesis oxo a partir de olefinas petrolíferas. Una clase preferida de productos según la invención está constituida por los productos de fórmula general (I), en la que R representa un radical alquilo que contiene de 8 a 14 átomos de carbono en cadena recta.

La naturaleza del anión X^{\ominus} es indiferente; no obstante, la solubilidad en agua de los productos de la fórmula general (I) varía según la naturaleza del anión: generalmente, los cloruros son más solubles que los bromuros y los metosulfatos, mientras que los yoduros y los nitratos son insolubles o prácticamente insolubles. En general, los cloruros convienen para las diferentes aplicaciones de los productos.

Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por el siguiente procedimiento:

Cuando en la fórmula general (I) el anión X^{\ominus} es distinto de un ión cloruro, se hace reaccionar una sal metálica de un ácido mineral u orgánico cuyo anión monovalente es distinto del ión cloruro, sobre un producto de fórmula general (I) en la que X^{\ominus} representa el ión cloruro, encontrándose dicho producto en solución en agua. Generalmente, se utiliza una sal de sodio mismo en solución acuosa, cuyo anión se escoge convenientemente entre los iones bromuro,

419689



yoduro y nitrato.

Los ejemplos siguientes, que se dan a título no limitativo, muestran cómo puede llevarse a la práctica la invención.

5. Ejemplo 1

- A la solución obtenida calentando a 50-55°C, bajo agitación, una mezcla de 5,8 g de cloruro de (fluor-4 carbanilometil)-decil-dimetil-amonio y 80 cm³ de agua, se añade, en una hora, una solución de 8,7 g de bromuro de sodio dihidratado en 30 cm³ de agua. Una vez terminada la adición, la mezcla se agita a 50-55°C durante dos horas y después se le añaden 60 cm³ de dicloroetano, prosiguiéndose la agitación y manteniéndose la temperatura a 50-55°C durante 15 minutos. Se decanta la fase orgánica, se lava 4 veces con 240 cm³ de agua en total y después se concentra hasta sequedad a presión reducida manteniendo la temperatura por debajo de los 45°C. El residuo se recupera con 60 cm³ de hexano, se separan los cristales por filtración, se lavan con hexano y se secan a 50°C a presión reducida. Se obtienen así 5,55 g de bromuro de (fluor-4 carbanilino-metil)-decil-dimetilamonio en forma de un polvo blanco que funde a 110°C.

15. Ejemplo 2

- A la solución obtenida calentando a 50-55°C una mezcla de 12 g de cloruro de (fluor-4 carbanilino-metil)-decil-dimetilamonio y 120 cm³ de agua, se añade en una hora una solución de 9,7 g de yoduro de sodio en 30 cm³ de agua. Después de terminar la adición, se agita la mezcla reaccional a 50-55°C durante 2 horas y después se le añade 100 cm³ de dicloroetano, continuándose la agitación y manteniéndose la temperatura a 50-55°C durante 15 minutos. La fase orgá-



5. nica se decanta, se lava 3 veces con 300 cm³ de agua en total y después se concentra hasta sequedad a presión reducida manteniendo la temperatura por debajo de los 45°C. El residuo sólido amarillo se recupera con 60 cm³ de hexano, se separan los cristales por filtración y se secan a 60°C a presión reducida. Se obtienen así 12,8 g de yoduro de (fluor-4 carbanilino-metil)-decil-dimetilamonio en forma de un polvo amarillo que funde a 98°C.

Ejemplo 3

10. A la solución obtenida calentando a 50-55°C una mezcla de 6 g de cloruro de (fluor-4 carbanilino-metil)-decil-dimetilamonio y 80 cm³ de agua, se añade en una hora una solución de 4,1 g de nitrato de sodio en 20 cm³ de agua. Al terminar la adición, se agita la mezcla reaccionar a

15. 50-55°C durante 2 horas y después se le añade 60 cm³ de dicloroetano, prosiguiéndose la agitación y manteniendo la temperatura a 50-55°C durante 15 minutos. La fase orgánica se decanta, se lava 3 veces con 180 cm³ de agua en total y después se concentra en seco a presión reducida manteniendo

20. la temperatura por debajo de los 45°C. El residuo aceitoso obtenido se tritura con hexano; este último se separa por decantación; el residuo se tritura de nuevo con hexano, lo que provoca su solidificación casi total; el hexano se

25. separa de nuevo por decantación y se seca el residuo a presión reducida a unos 20°C y después a 50°C. Se obtienen así 6 g de nitrato de (fluor-4 carbanilino-metil)-decil-dimetilamonio.

30. Los productos de la fórmula general (I) presentan propiedades germicidas interesantes; en particular, son activos contra las bacterias gram-negativas y más especialmente

419689



contra las Pseudomonas aeruginosa. Poseen igualmente un buen poder fungicida y una toxicidad muy débil.

Estas diferentes propiedades se han puesto de relieve de la forma siguiente:

5. Tolerancia local en instilaciones oculares:

La instilación diaria, durante 8 días, de una solución a 1/4000 de los productos dados no produjo ningún fenómeno de irritación.

Tolerancia local- en aplicaciones cutáneas:

10. Se aplican diariamente, durante 15 días, soluciones al 2/1000 de los productos mencionados en la piel del lomo, previamente depilada, de grupos de ratas, al mismo tiempo que se procede a un cepillado (2 movimientos de vaivén) con un cepillo de nylon. Las ratas así tratadas no presentan fenómenos de irritación.
- 15.

Estos experimentos revelan que la tolerancia local a los productos según la invención es tan buena como para los dos productos de referencia.

20. Estas diferentes propiedades de los productos según la invención los hacen utilizables como desinfectantes de uso industrial y de uso médico.

25. Como desinfectantes de uso industrial, pueden ser utilizados en higiene doméstica, para la desinfección de la vajilla, los aparatos sanitarios y los suelos, en la lavandería, para la desinfección de la colada, en particular la colada de los hospitales y la ropa de los bebés, en la industria alimenticia, para la desinfección de los recipientes, utensilios, y en general el material, en la industria textil para la prevención de los ataques fúngicos.

30. En general, para la desinfección de la ropa y el



- tratamiento de los textiles, se prefiere utilizar los productos de fórmula general (I) que presentan una débil solubilidad en el agua, teniendo al mismo tiempo una cierta sustantividad ante los textiles, lo que permite una desinfección remanente.
- 5.
- Las composiciones desinfectantes, bacteriostáticas, bactericidas, fungicidas y, en general, germicidas para uso general, conteniendo como agente activo al menos un producto con la fórmula general (I) constituyen otro objeto
- 10.
- de la presente invención. Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas.
- Como composiciones sólidas pueden citarse polvos o granulados. En estas composiciones, el producto activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes inertes compatibles y si es necesario a sustancias distintas pero diluyentes, por ejemplo productos humectantes y detergentes compatibles con los productos de fórmula general (I). Las composiciones de este tipo convienen - particularmente - para la desinfección de los aparatos sanitarios. Pueden utilizarse igualmente después de su disolución en agua para cualquier
- 15.
- otro uso.
- Como composiciones líquidas, se pueden utilizar soluciones o suspensiones diluidas o concentradas que contengan diluyentes inertes y sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo, productos humectantes, detergentes o aromatizantes compatibles con los productos de fórmula general (I). Las composiciones típicas concentradas pueden diluirse con agua en el momento del empleo. Estas composiciones líquidas convienen particularmente bien al uso doméstico, el trata-
- 20.
- miento de los textiles, la desinfección de los suelos.
- 25.
- 30.



Estas composiciones desinfectantes sólidas o líquidas pueden incluso contener uno o varios desinfectantes distintos compatibles con los productos de fórmula general (I) y los diluyentes y adyuvantes.

5.

NOTA

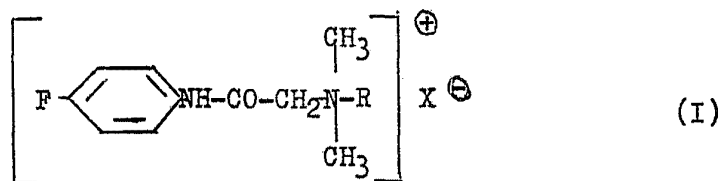
10.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 16 de octubre de 1972, bajo el número 72 36 571; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE AMONIO CUATERNARIAS; caracterizándose por lo siguiente:

15.

20.

1.- Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternarias, de fórmula general:



25.

en la que R representa un radical alquilo que contiene de 7 a 16 átomos de carbono en cadena recta o ramificada y X[⊖] es distinto de un ión cloruro, caracterizado porque se hace reaccionar una sal metálica de un ácido mineral u orgánico cuyo anión monovalente sea distinto del ión cloruro,

30.



con un producto de la fórmula general (I) en la que X[⊖] representa el ión cloruro, encontrándose dicho producto en solución en agua.

5. 2.- Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternarias, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 DIC. 1973

RHONE-POULENC, S.A.-

J. GOMEZ ACELLO Y COLLA
F. p. Firmado: L. Gascó Fernández

ME