



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 447.059	(10) AT
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 14-4-1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 570,910	23-4-75	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C08F	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION

21 SET. 1977

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN POLIMERO.

(71) SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Rahway, New Jersey 07065, U.S.A.

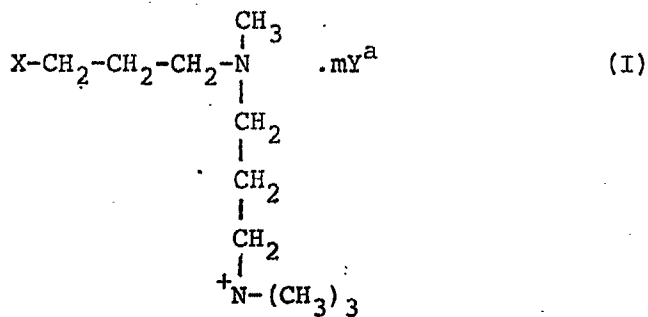
(72) INVENTOR (ES)

ARTHUR P. WAGNER, THOMAS R. BEATTIE, FRANK P. DININNO
TSUNG-YING SHEN.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

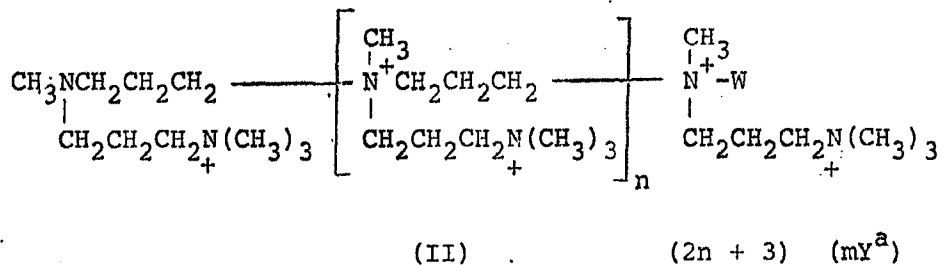
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU



donde X es cloro, bromo o yodo, Y es un anión farmacéutica-
 mente aceptable y preferiblemente es cloruro, bromuro o yo-
 duro y todavía mejor es igual a X, junto con sus sales de
 10 adición de ácido.

En los compuestos de fórmula I, a es la carga anió-
 nica de Y, siendo m un número tal que el producto de m por a
 es 1.

Esta invención se refiere también al polímero prepara-
 15 do a partir del monómero I que es un compuesto de poli{[metil-
 (3-trimetilamoniopropil)imino]trimetileno} de fórmula estruc-
 tural:



donde Y, m y a son los definidos anteriormente; n es un nú-
 25 mero entero tal que el peso molecular promedio en número del
 polímero II es mayor de 2000 aproximadamente y W es 3-halopro-

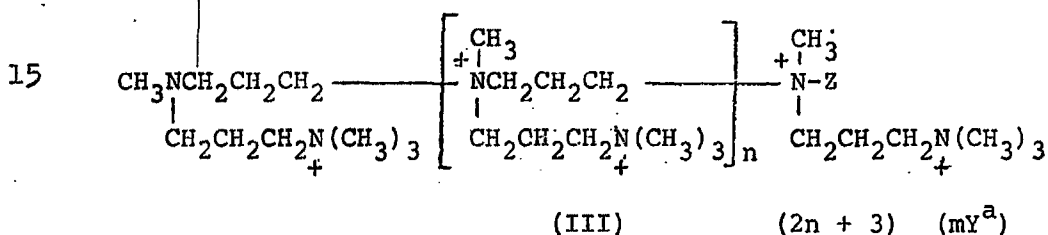
1 pilo, 3-hidroxipropilo o alilo. La proporción de grupos ter-
minales W que son 3-halopropilo, 3-hidroxipropilo o alilo va-
ría y depende de las condiciones de la reacción de polimeri-
zación ya que esta última determinará el grado y la naturale-
5 za del desplazamiento del radical cloro de los grupos termi-
nales.

 A medida que aumenta el tiempo o la temperatura de reac-
ción, la proporción de grupos terminales hidroxipropilo o de
grupos terminales alilo en comparación con los grupos termi-
10 nales halopropilo aumenta análogamente. Inversamente, con
unos tiempos de reacción más cortos o con unas temperaturas
de reacción más bajas, la proporción de grupos terminales ha-
lógeno desplazados disminuye.

 En general, puede haber alrededor de 10 a 80 % en peso
15 de polímero II que termina en grupos hidroxipropilo y de 5 a
90 % que termina en halopropilo, siendo cualquier resto el
grupo terminal alilo. El grupo terminal hidroxipropilo es sa-
tisfactorio desde el punto de vista utilitario, pero no es un
radical totalmente deseable ya que representa un grupo poli-
20 mérico terminal que no puede experimentar una nueva polimeri-
zación durante la reacción con el monómero I y, por lo tanto,
termina prematuramente el crecimiento de la cadena. La termi-
nación en un grupo halopropilo es la terminación en un grupo
que potencialmente puede experimentar un nuevo crecimiento de
25 la cadena a no ser por el agotamiento del monómero I o por

1 otras razones. El grupo alilo representa la eliminación de
 5 HX y análogamente es un grupo terminal que no puede experi-
 mentar una nueva polimerización. En esencia, entonces, estas
 tres especies son el resultado de reacciones que se producen
 estadísticamente durante la polimerización del monómero I.

Esta invención se refiere en especial al polímero
 III modificado en un grupo terminal en el que los grupos ter-
 minales 3-halopropilo han sido modificados por desplazamien-
 to del radical halógeno por hidrógeno, alquiltio o trialquil-
 10 (inferior)amonio. Dicho polímero modificado en el grupo ter-
 minal preparado a partir del polímero II es un compuesto de
 poli{[metil-(3-trimetilamonio)propil]imino}trimetileno} de
 fórmula estructural:



donde Y, m, n y a son los definidos anteriormente y Z puede
 20 ser un grupo 3-trimetilamonio)propilo asociado a un equivalen-
 te del contraión Y^a, 3-(2-naftiltio)propilo, 3-bencenotio-
 propilo, 3-hidroxipropilo, propilo o alilo. La proporción
 de grupos terminales Z que son 3-hidroxipropilo o alilo de-
 pende en gran parte de la naturaleza de los grupos terminales
 25 W en el polímero precursor II. En realizaciones preferidas
 del polímero III, n es generalmente superior a 10 de manera

1 que el peso molecular promedio en número es de 4000 a
16.000 aproximadamente, aunque el peso molecular de las espe-
cies individuales puede oscilar entre 600 y 20.000. El peso
molecular de los polímeros II y III se establece por valora-
5 ción del grupo terminal amino terciario único, por cromatogra-
fía de permeación de gel y por medida de la viscosidad intrín-
seca. Cuando se determina por valoración, se obtienen unos
pesos moleculares promedios en número bastante constantes, del
orden de 5000, mientras que la permeación de gel indica unos
10 pesos moleculares promedios de alrededor de 14.000 y más.

Los polímeros II y III son útiles como agentes antiestá-
ticos, agentes antimicrobianos, agentes floculantes, agentes
para el revestimiento de papel para hacerlo electroconductor
y agentes aceptores de los ácidos biliares gastrointestinales
15 no absorbibles. Esta última propiedad hace que los polímeros
II y III sean especialmente valiosos ya que se sabe que el
secuestro de los ácidos biliares en el hombre reduce los nive-
les del colesterol en el suero sanguíneo. Debido a su solubi-
lidad en agua y a su estructura lineal, no ramificada y no re-
20 ticulada y a su elevada relación de carga a masa, los políme-
ros II y III son los secuestrantes de ácidos biliares más
eficaces conocidos. El polímero III es especialmente notable
en este aspecto ya que sus grupos terminales Z lo hacen más
seguro y más aceptable farmacéuticamente para la administra-
25 ción crónica para reducir los niveles de colesterol en el

1 suero sanguíneo.

Toda la evidencia de que se dispone indica que la incidencia de unos niveles de colesterol en el suero sanguíneo de los seres humanos superiores al normal (especialmente en los llamados pacientes de Fredrickson tipo II) está asociada a la aterosclerosis y otros síntomas de enfermedad hipercolesterémica. La aterosclerosis se manifiesta por los efectos de oclusión de la circulación, dando lugar a enfermedades coronarias, cerebrovasculares y algunas formas de enfermedades vasculares periféricas y es la causa principal de fallecimiento en muchos países.

En un esfuerzo para reducir la incidencia de la aterosclerosis, los elevados niveles en suero sanguíneo de colesterol constituyen el objetivo de diversas medidas de control, incluida una dieta restringida y especial, inhibición de la síntesis de colesterol, catabolismo acelerado, prevención de la absorción gastrointestinal así como mediante la combinación de los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal. Esta última técnica es la preferida ya que no requiere intervención quirúrgica ni súbitos y severos cambios de los hábitos dietéticos o del estilo de vida de los pacientes.

El medio exacto por el cual la combinación de los ácidos biliares gastrointestinales produce una reducción de los niveles de colesterol en el suero sanguíneo es, sin embargo, desconocido; se cree que mecanismos de retroalimenta-

1 ción producen respuestas de oxidación de colesterol que redu-
cen el colesterol en suero en un esfuerzo para restaurar los
niveles de ácidos biliares. Independientemente de la incerti-
dumbre de su mecanismo, la técnica ha sido muy bien aceptada:
5 Lo que hace falta es un agente aceptor de ácidos biliares có-
modo, eficiente, no tóxico y fácilmente tolerado.

Hasta ahora, se han empleado diversos agentes acepto-
res de ácidos biliares. Estos incluyen las sales de hierro
que producen precipitados insolubles con ácidos biliares, ba-
ses orgánicas que actúan análogamente y polímeros con capaci-
dad de formación de sales. Sin embargo, los precipitantes absor-
bibles presentan riesgos de toxicidad aguda y crónica. El uso
de polímeros altamente reticulados no absorbibles para evitar
estos problemas de toxicidad no ha proporcionado una alterna-
10 tiva adecuada porque la dosis diaria media efectiva para un
adulto de estos polímeros hasta ahora empleada llega a ser
hasta de 40 g; la reticulación impide eficazmente el acceso
a un gran número de centros de combinación potenciales y re-
duce drásticamente la eficacia. El volumen físico de esta do-
15 sis, especialmente cuando se trata de una resina reticulada
insoluble en agua, puede inducir un bloqueo parcial del trac-
to gastrointestinal y una sensación de pesadez desagradable.
Además, cualquier olor y sabor objetable de una dosis tan gran-
de es difícil de enmascarar.

25 Las composiciones del tipo de gel que presentan menos

1 reticulación y son ramificadas, en el sentido en que se
ha definido anteriormente este término, se hinchan marcada-
mente por sorción de agua y aunque carecen relativamente de
efectos de irritación abrasiva, con frecuencia producen
5 incomodidades por presión.

Los polímeros solubles en agua propuestos antes de
ahora para uso como agentes aceptores de los ácidos biliares
producen viscosidades muy altas en solución y ejercen una mar-
cada acción astringente en la cavidad bucal. Además, presen-
10 tan un volumen excesivo para su consumo, reteniendo hasta
un peso igual de agua en forma seca. Lo que es más grave,
pueden ser degradados en el tracto gastrointestinal.

Por consiguiente, los beneficios obtenidos con un tra-
tamiento por este método solo han resultado limitados, aunque
15 la incidencia de enfermedades asociadas a la hipercolestere-
mia es extraordinariamente elevada y continúa aumentando de
forma alarmante.

Se han presentado varias explicaciones sobre la inca-
pacidad de las resinas hasta ahora sugeridas para ser utili-
20 zadas en los hipercolesterolémicos para igualar la absorción
de ácidos biliares con la eficiencia de la captura del ion
cloruro. Un punto de vista mantiene que los aniones inorgáni-
cos más pequeños pueden llegar a los centros de combinación
más fácilmente que el anión del ácido biliar. Por lo tanto,
25 para obtener una resina más eficiente, debe conseguirse una

1 separación mayor entre los centros de combinación para acomodar los ácidos voluminosos. Otro punto de vista mantiene que las resinas tienen que tener un carácter más lípido para penetrar en las formaciones de micelas in vivo que retienen los ácidos biliares de tipo graso, conduciendo así a sugerencias de que es conveniente reducir la solubilidad en agua de las resinas.

Desgraciadamente, estos conceptos han producido pocas mejoras cuando se traducen al diseño de polímeros para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Ahora hemos encontrado que los polímeros de esta invención son agentes excepcionalmente eficientes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y presentan la ventaja extraordinariamente importante de que sus grupos terminales no presentan ninguna toxicidad potencial.

El monómero I es sintetizado por uno de los tres siguientes métodos alternativos.

La forma más adecuada de obtención es la siguiente ruta. Se hace reaccionar un haluro de 3-bromo-N,N,N-trimetil-1-propanaminio con metilamina en un disolvente inerte, v.g. alcoholes como etanol o metanol, dimetilformamida, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas de 0° a 30°C, durante 4 a 24 horas. El término "disolvente inerte" utilizado en este y en los siguientes casos significa que el disolvente no reacciona con las otras sustancias reaccionantes ni con los pro-

1 ductos de las mismas.

El producto hidrobromuro de haluro de N,N,N-trimetil-
til-{3-(metilamino)}-1-propanaminio se suspende en un disol-
vente adecuadamente inerte, preferiblemente metanol, etanol
5 o agua y se añade lentamente, durante un periodo de 10 minu-
tos a 5 horas, un hidróxido alcalino o alcalino-térreo o un
carbonato alcalino. La temperatura se mantiene entre 0 y 50°C
durante la adición del álcali. La mezcla de reacción se con-
centra a sequedad bajo presión reducida y el producto haluro
10 de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanaminio se extrae
del residuo con un disolvente adecuado como acetonitrilo.

El producto haluro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-
1-propanaminio puede ser purificado por recristalización en
una mezcla disolvente de alcohol-éter, v.g. isopropanol-éter
15 dietílico o puede ser utilizado sin más purificación en la
siguiente etapa en la que se trata en solución acuosa con
1,1 a 3 equivalentes de oxetano en una vasija herméticamente
cerrada, a una temperatura de 50 a 150°C, durante un periodo
de 10 a 24 horas. El producto se aísla por concentración de la
20 mezcla de reacción a sequedad y extracción en un disolvente
adecuado como acetonitrilo del que cristaliza por evaporación
del disolvente. El producto, haluro de 3-{N'-(3-hidroxi-
propil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio, puede ser purifi-
cado por recristalización en acetonitrilo.

25 Antes de la conversión de la función 3-hidroxi-
propilo

1 en un radical 3-halopropilo, el haluro de 3-{N'-3-hidroxi-
propil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio inter-
medio puede ser convertido adecuadamente en un análogo de
propanaminio. Lo mejor es que este análogo contenga el mismo
5 contraanión haluro que el radical halógeno que desplazará
a la función hidroxilo del radical hidroxipropilo, aunque
son adecuados otros contraaniones Y^a . La conversión se reali-
za haciendo pasar una solución acuosa del haluro de 1-propana-
minio intermedio acidulada con un ácido apropiado a través
10 de una resina cambiadora de anión apropiada en la forma
aniónica deseada.

Alternativamente, el anión haluro del compuesto inter-
medio puede ser intercambiado por OH^- , que a su vez puede ser
acidulado con HY o intercambiado por Y^a mediante paso de una
15 solución apropiadamente neutralizada a través de una resina
cambiadora de anión en el ciclo Y^a .

La concentración del eluato acuoso a sequedad da el
intermediario deseado que, por tratamiento con un agente halo-
genante apropiado como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fós-
20 foro, pentacloruro de fósforo, bromuro de tionilo o pentabro-
muro de fósforo, da una sal de adición de ácido del haluro
de 3-{N'-(3-halopropil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-pro-
panaminio. El producto es habitualmente purificado por concen-
tración de la mezcla de reacción y lixiviación del residuo con
25 un disolvente etéreo apropiado. El residuo se recoge en agua

1 y la solución se trata con carbón activo. Después la solución acuosa se filtra y concentra a sequedad a presión reducida y se cristaliza en una mezcla disolvente tal como isopropanol-acetona.

5 En un segundo procedimiento posible, el monómero I puede ser sintetizado en una sola etapa por tratamiento de un haluro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanaminio con un equivalente de un compuesto 1,3-dihalotrimetilénico tal como 3-cloro-1-yodopropano, 3-bromo-1-cloropropano o 1,3-dibromopropano, en un disolvente inerte como acetonitrilo. Los subproductos insolubles se separan por filtración, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el producto se extrae del residuo con un disolvente apropiado tal como cloroformo o cloruro de metileno. El intercambio de contraión puede ser realizado como se ha descrito antes y el producto puede ser cristalizado en mezclas de isopropanol-éter o de isopropanol-acetona.

10

15

En una tercera síntesis alternativa del monómero I, se agrega 3-aminopropanol al acrilonitrilo formando 3-(2-cianoetil)aminopropanol que a su vez se convierte en dos etapas en 3-{N-(2-cianoetil)-N-formilamino}propanol. La función nitrilo de este último es reducida catalíticamente a una función amina primaria que a su vez es exhaustivamente alquilada con un haluro de metilo para dar un haluro de 3-{N'-formil-N'-(3-hidroxipropil) amino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio. La

20

25

1 reducción del radical formilo de este último a una función
metilo se realiza tratando este producto intermedio con una
mezcla de ácido fórmico y formalina a 60-100°C, durante 10-
24 horas, seguida de acidulación con el haluro de hidrógeno
5 acuoso apropiado y concentración a sequedad formando un
hidrohaluro de haluro de 3-{N'-(3-hidroxipropil)-N'-metil-
amino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio. La conversión de este
producto intermedio en el hidrohaluro de haluro de 3-{N'-(3-
halopropil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio se
10 realiza como se ha descrito en nuestra síntesis preferida
del monómero I anterior y el intercambio de anión, si se de-
sea, se efectúa por cualquiera de los procedimientos antes
descritos.

15 El polímero II se obtiene mediante polimerización ca-
beza a cola del monómero I, preferiblemente en un medio exen-
to de oxígeno, por tratamiento de una sal de adición de áci-
do del monómero I con un equivalente de un hidróxido alcali-
no acuoso o por polimerización del monómero I como base libre
en solución acuosa. En general, si se emplea la sal de adi-
20 ción de ácido del monómero I, la masa de la sal de neutra-
lización resultante se saca antes de la polimerización. La
polimerización propiamente dicha se lleva a cabo en un medio
acuoso, habitualmente a una concentración de 3 a 10M de monó-
mero I. El medio de reacción constituido por el monómero I
25 y agua se calienta en atmósfera exenta de oxígeno, habitual-

1 mente bajo nitrógeno o argon, a una temperatura de 80 a
110°C, durante un periodo de 6 a 60 horas. Pueden emplear-
se temperaturas superiores a 100°C mediante técnicas de
presurización. Lo mejor es llevar a cabo la reacción a
5 100°C, con una solución acuosa 6-8M de monómero I, durante
12-18 horas, bajo nitrógeno. El producto se libera de la sal
y de los materiales de bajo peso molecular por ultrafiltra-
ción de una solución acuosa al 5 % en células filtrantes
Amicon equipadas con ultrafiltros UM10 Diaflo [®], a volumen
10 constante y una presión de 60 psi (4,2 kg/cm²). El polímero
purificado se aísla del retentato acuoso por concentración
a presión reducida a temperaturas hasta de 50°C. El producto
se muele habitualmente hasta formar un polvo fino y se seca
a presión reducida sobre anhídrido fosfórico.

15 Los grupos terminales cloro residuales del polímero
II se desplazan mediante uno de tres métodos posibles para
formar el polímero III. Estas conversiones se llevan a cabo
en solución acuosa y preferiblemente a la temperatura ambien-
te o más baja para reducir al mínimo la degradación parcial
20 del polímero que puede producirse en los medios de reacción
alcalinos. Para la conversión del grupo terminal 3-cloropro-
pilo en un grupo terminal haluro de 3-trimetilamoniopropilo,
el polímero II se disuelve en una pequeña cantidad de agua
y se trata durante 8 a 24 horas con un gran exceso de trimetil-
25 amina 6M en agua. El producto se aísla por concentración del

1 medio de reacción a sequedad a presión reducida y temperatu-
ras no superiores a 30°C. El producto puede ser molido has-
ta formar un polvo y secado a presión reducida o puede ser
5 sometido a una purificación preliminar por ultrafiltración
de una solución acuosa al 5 % del polímero aislado seguido
de concentración del retentato a sequedad bajo presión re-
ducida.

Alternativamente, el radical cloro de los grupos ter-
minales 3-cloropropilo del polímero II puede ser desplazado
10 por radicales naftiltio o bencenotio en solución acuosa. Una
solución acuosa del polímero se trata con hasta un exceso
de dos veces de la sal sódica de naftiltiol o de bencenotiol,
a la temperatura ambiente, durante 12 a 48 horas. A continua-
ción se agrega una cantidad de ácido equivalente al mercapturo
15 sódico y el reactivo tiólicico que no ha reaccionado se separa
por filtración o extracción del medio de reacción con un di-
solvente apropiado como éter dietílico o cloroformo. La solu-
ción acuosa de polímero III se purifica habitualmente por ultra-
filtración, concentración del retentato a presión reducida y
20 secado sobre anhídrido fosfórico a presión reducida.

Para el desplazamiento del grupo terminal crudo del
polímero II por hidrógeno, una solución acuosa de polímero
II y dos equivalentes de una base se reduce sobre un cataliza-
dor de metal noble a la temperatura ambiente hasta que se re-
25 gistra la absorción apropiada de hidrógeno. El acetato potá-

1 sico es una base preferida y el catalizador preferido para
efectuar la conversión es el paladio al 5 % en carbón. En
general, se requiere un tiempo de reacción de 2 días para
reducciones realizadas a 40 psi (2,8 kg/cm²) de hidrógeno.
5 El producto es habitualmente purificado por ultrafiltración
y los cambios en la composición del contraanión debidos a la
base utilizada se ajustan haciendo pasar el retentato a tra-
vés de una columna de resina cambiadora de anión Dowex 1 x 2
en el ciclo aniónico apropiado. El producto es aislado habi-
10 tualmente por concentración de la solución acuosa a sequedad
bajo presión reducida.

Los aniones de los polímeros II y III se limitan gene-
ralmente a los haluros por las técnicas de las etapas ante-
riores. La gama completa de polímeros donde el anión no es
15 haluro puede ser obtenida disolviendo el polímero II o III
con un anión haluro en agua, alcohol o mezclas de los mismos
en cualquier proporción y haciendo pasar la solución por un
lecho de resina cambiadora de anión, ya sea de tipo sintético
o zeolítico, donde el ion haluro es intercambiado y sustituido
20 por Y^a. El método de intercambio de anión empleando una técnica
con resina puede ser directo, es decir, intercambia el ion ha-
luro por Y^a o puede intercambiarse primero el ion haluro por
OH⁻ y después, mediante un intercambio de ion subsiguiente o
mediante simple neutralización, se cambia el anión OH⁻ por el
25 anión Y^a.

1 Además, pueden emplearse técnicas de intercambio químico cuando un precipitado de un haluro metálico es menos soluble que la sal metálica MY añadida, ligeramente soluble. El haluro metálico precipitado puede ser filtrado después
5 para separarlo del polímero II o III soluble.

 Un ejemplo sencillo de esta última técnica consiste en tratar una solución de polímero II o III que contiene el contraanión bromuro con un exceso de cloruro de plata recién precipitado. Después de que el intercambio de anión haluro
10 es completo, la mezcla de cloruro de plata y bromuro de plata se separa por filtración quedando una solución de polímero II o III que contiene el contraanión cloruro. Alternativamente, el polímero II o III donde Y^a es sulfato puede ser tratado con solución de sales de calcio o bario solubles en
15 agua. Así, el sulfato puede ser sustituido por nitrato, separando después el sulfato bórico precipitado.

 En toda esta descripción, Y^a representa un anión que neutraliza la carga del grupo imino cuaternizado y por lo tanto puede ser un anión monovalente. Sin embargo, se sobreentiende que se considera el caso de que Y^a sea un anión polivalente, donde un anión puede neutralizar la carga de más
20 de un grupo imino cargado. Así, Y^a puede ser aniones de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos como, por ejemplo, haluros, v.g. cloruro, bromuro o yoduro; sulfato; bisulfato; fosfato; acetato; ascorbato; citrato; hidroxicitrato;
25

1 carbonato; bicarbonato; nicotinato; glicinato; taurinato;
 salicilato y otros aniones derivados de ácidos atóxicos
 fisiológicamente, especialmente sales de ácidos fisiológi-
5 camente activos como las derivadas de clofibrato y halofe-
 nato, es decir, ácidos 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropióni-
 co y 3-trifluormetilfenoxi-(4-clorofenil)acético. Cuando
 se utilizan estos aniones de compuestos fisiológicamente
 activos para neutralizar los grupos imino cuaternizados, es
 evidente que solo puede ser neutralizada de esta forma una
10 parte de los grupos imino cargados. La cantidad de anión del
 compuesto fisiológicamente activo es aportada en una rela-
 ción tal que la cantidad administrada con la dosis de polí-
 mero pueda estar dentro del intervalo deseado para el com-
 puesto fisiológicamente activo.

15 Se obtiene una reducción efectiva de los niveles de
 colesterol en sangre mediante la administración oral de do-
 sis notablemente pequeñas de los polímeros de esta inven-
 ción. Esto permite una flexibilidad de formulación de la que
 no se disponía anteriormente. Los polímeros pueden ser pol-
20 vos finamente divididos y adecuadamente utilizados como ta-
 les o preferiblemente mezclados con cantidades variables
 de vehículos sólidos tales como sílice coloidal, almidones,
 sacarosa, talco, lactosa, celulosa o celulosa modificada,
 leche en polvo seca, polvos proteicos tales como harina de
25 soja y similares. Preferiblemente se convierten en formas

1 de dosis unitarias tales como tabletas, cápsulas de gelati-
na llenas o un sobre de lámina metálica o papel que contie-
ne la dosis previamente medida que puede contener vitaminas
5 y minerales suplementarios y que puede ser rasgado fácil-
mente para abrirlo y agregado a líquidos comestibles tales
como zumos de frutas u otras bebidas. La composición de la
dosis unitaria puede contener de 10 a 99 % en peso de po-
límico, estando constituido el resto por vehículos, aroma-
tizantes, excipientes, agentes dotadores de fluidez y simi-
10 lares. En estas dosis unitarias, la cantidad de polímico
activo puede ser de 0,1 g hasta 10 g en bolsitas de polvo.

También son adecuadas las soluciones o suspensiones
acuosas que pueden prepararse y preferiblemente son edulco-
radas o aromatizadas. Aunque no es totalmente deseable, los
15 polímeros pueden mezclarse con diversos vehículos tales co-
mo aceite de cártamo o maíz para su ingestión oral como tales
o como emulsión acuosa. Estos también pueden ser encapsulados.

Es preferible dividir la dosis diaria total del políme-
ro aceptor de ácidos biliares en tres o cuatro partes igua-
20 les que se toman antes de cada comida y antes de acostarse.
Este régimen proporciona un tiempo máximo de contacto de la
resina durante los periodos de máximas concentraciones de
ácidos biliares en el intestino.

Los polímeros de esta invención pueden ser utilizados
25 solos o, si se desea, pueden ser formulados con inhibidores

1 de la síntesis de triglicéridos u otros agentes aceptores
de ácidos biliares para tratamientos particulares. Además,
como se ha dicho antes, los polímeros aquí descritos for-
man sales con los ácidos de clofibrato y halofenato, cuyas
5 sales son útiles en la terapia de las enfermedades cardio-
vasculares. Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las
formas de dosificación que pueden ser empleadas en la prác-
tica de nuestra invención. Los expertos en la técnica de la
formulación farmacéutica observarán que pueden practicarse
10 variaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Se
anticipa que pueden tomarse dosis múltiples, v.g. dos o tres
tabletas o cápsulas, de una sola vez si se han prescrito do-
sis más elevadas.

Otros ingredientes que pueden constituir el vehículo
15 de las composiciones de esta invención también pueden poseer
actividad farmacológica y pueden estar formados por otros
agentes coleréticos tales como tocanfil-florantirona; tauri-
na y glicina; agentes hipocolesterémicos tales como ácido
nicotínico; el isómero D de 3,3',5-triyodotironina; compues-
20 tos del tipo de tiroxina tales como L-tiroxina sódica y D-ti-
roxina sódica; ácido triyodotiropropiónico; hidrocioruro de
nafoxidina; ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico y ácido 3-me-
til-5-isoxazol-carboxílico; ablandantes fecales tales como
poloxalcol y dioctilsulfosuccinato sódico; así como ácidos
25 grasos insaturados como ácido linoleico, ácido araquidónico

1 y ácido linolénico. Aunque no es el caso preferido, también son adecuados los aceites vegetales comestibles tales como aceite de maíz y aceite de cártamo.

BOLSITAS DE POLVO

5 Un poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio)propil]imino}trimetileno} lineal, no ramificado y no reticulado, se pulveriza finamente y se mezcla con un 1 % en peso de lactosa en polvo. Unos sobres de aluminio forrados con una bolsa de papel se llenan individualmente con 0,55 g de la
10 mezcla y se cierran herméticos a la humedad para evitar apelmazamientos.

CAPSULAS DE GELATINA DURA

15 En cápsulas de gelatina dura del tamaño apropiado se introducen dosis de 250 mg de poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio)propil]imino}trimetileno} conteniendo un 1 % en peso de lactosa como se ha descrito antes.

También se pueden preparar cápsulas llenadas en seco a partir de los siguientes componentes:

20	poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio)propil]imino}trimetileno}	300 mg
	almidón de maíz	150 mg
	Cab-O-Sil (sílice anhidra)	5 mg

25 Si se desea preparar cápsulas de menor potencia, puede reducirse el tamaño de la cápsula o puede emplearse una cantidad adicional de almidón de maíz o de otro diluyente.

1 Cuando se utilizan cantidades menores de ingrediente activo, pueden administrarse dosis de varias cápsulas.

COMPRIMIDOS

5 Se prepara una mezcla seca con los siguientes componentes:

poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio-propil)imino]trimetileno}	1 kg
sacarosa pulverizada	30 g
sílice coloidal	10 g
Carbowax-4000	30 g

10

Se comprimen 4000 tabletas por compresión directa, conteniendo cada una de las tabletas 250 mg del polímero de ioneno.

15 Análogamente, se preparan comprimidos de manera que cada uno de ellos contiene:

poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio-propil)imino]trimetileno}	300 mg
almidón de maíz	30 mg
polivinilpirrolidona	10 mg
estearato magnésico	3 mg

20

Después de comprimir, puede aplicarse un filme de plástico a las tabletas para aislarlas de la humedad, por métodos conocidos en la técnica.

25

Además, si se desea, puede aplicarse un revestimiento entérico. Este revestimiento puede estar constituido por grasas, ácidos grasos, ceras y mezclas, goma laca, goma la-

1 ca amoniacal y ftalatos ácidos de celulosa aplicados por técnicas conocidas y admitidas.

5 En lugar del poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio-propil)imino]trimetileno}, pueden emplearse otras sales poliméricas de nuestra invención.

10 En lugar de sacarosa pueden utilizarse otros agentes ligantes tales como dextrosa, lactosa, metilcelulosa, gomas naturales y sintéticas y similares. El talco puede sustituir al estearato cálcico o magnésico. La sílice coloidal puede sustituirse por diversos agentes anti-apelmazantes atóxicos fácilmente asequibles.

15 Pueden utilizarse, como es sabido en la técnica, otros lubricantes, diluyentes, ligantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y desintegrantes empleando técnicas de granulación en seco o en mojado, compresión directa, secado por atomización y similares.

Si se desea, puede prepararse una tableta masticable a partir de partículas de polímero preferiblemente microencapsuladas por granulación en seco, como sigue:

20	poli{dicloruro de [metil-(3-trimetilamonio-propil)imino]trimetileno}microencapsulado	750 mg
	Manitol	300 mg
	sacarina sódica (u otro edulcorante)	2 mg
	aceite de menta	1 mg
25	Carbowax-4000	15 mg
	celulosa microcristalina	100 mg

1 Todas las formas de dosificación anteriores se admi-
nistran por vía oral a una dosis aceptora efectiva de los
ácidos biliares. Para reducir los niveles de colesterol en
el suero sanguíneo, generalmente es adecuada una dosis
5 sencilla o múltiple de unos 0,1 a 5,0 g, aunque pueden ad-
ministrarse dosis superiores a 10 g cuando esté indicado.
Estas dosis también son eficaces para aliviar los síntomas
de prurito biliar. La administración puede realizarse de
diversas formas, tales como suspensiones, soluciones acu-
10 sas, tableta masticable o revestida o en cápsulas y puede
prolongarse durante un largo periodo de tratamiento. En gene-
ral, la medicación se realiza sobre una base diaria, toman-
do la dosis de cada día en porciones divididas, preferiblemen-
te con las comidas.

15 Para el control de la hipercolesterolemia, dadas las
variaciones de metabolismo y dieta, es preferible llegar a
la dosis individual particular mediante una determinación
inicial y un control continuado de los niveles de colesterol
en el suero sanguíneo. Así, puede emplearse inicialmente
20 una dosis moderada que se aumenta hasta que se alcanza y
mantiene el nivel deseado de colesterol en el suero sangui-
neo. Para una dosis inicial, dependiente de dicho ajuste
individual, es satisfactoria una cantidad de 2,5 a 100 mg/kg
de peso corporal al día.

25 Se considera que las sales de adición de ácido del mo-

1 número I, así como las sales de adición de ácido del po-
límico II y III, incluidas las sales derivadas de los áci-
dos $H_{1/m} Y^a$, donde Y, m y a son los definidos anteriormente,
son igualmente adecuadas para los usos antes descritos.

5 Los siguientes ejemplos se dan como ilustrativos de
la invención y no se pretende que limiten el alcance de la
misma tal como se describe en la memoria que antecede y en
las reivindicaciones del apéndice.

EJEMPLO 1

10 Etapa 1: Hidrobromuro de bromuro de N,N,N-trimetil-3-(me-
tilamino)-1-propanamino

A una solución agitada de 229,57 g (7,4 moles) de me-
tilamina acuosa al 40 %, enfriada en un baño de agua de hie-
lo, se añade en tres partes iguales una solución de 452,66 g
15 (1,78 moles) de bromuro de 3-bromo-N,N,N-trimetil-1-propana-
minio en 400 ml de agua destilada, durante un periodo de
40 minutos. Se retira el baño de agua de hielo y la mezcla
se agita durante 4,0 horas. Transcurrido este tiempo, se eva-
pora la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo
20 cristalino se seca a vacío. Por recristalización del residuo
en etanol absoluto se obtienen 442,62 g (87,6 %) de producto,
p.f. 185-189° (desc.); RMN (D_2O) δ : 2,76 (3H, s, $-NH_2CH_3$), 3,16
(9H, s, $-N^+(CH_3)_3$).

25 Análisis para $C_7H_{20}N_2Br_2$:

1

Calculado : C, 28,79; H, 6,90; N, 9,59; Br, 54,72

Encontrado: C, 28,63; H, 7,27; N, 9,47; Br, 54,49.

Etapa 2: Bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanamino

5

10

15

20

25

A una suspensión agitada de 876,0 g (3,0 moles) de hidrobromuro de bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanamino en 2,75 litros de metanol absoluto a la temperatura ambiente se añade una solución recién preparada de 120,0 g (3,0 moles) de hidróxido sódico en 1,0 litros de metanol absoluto, durante un periodo de 1,0 horas. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo sólido se sacude con 750 ml de acetonitrilo. El bromuro sódico insoluble se separa por filtración y se evapora el filtrado. El residuo sólido se seca a vacío para dar un rendimiento cuantitativo de un producto higroscópico cristalino, blanco, que puede ser utilizado sin purificarlo más o que puede ser recristalizado en isopropanol-éter. RMN (D₂O) δ : 2,28 (3H, s, -NHCH₃), 3,11 (9H, s, -N⁺(CH₃)₃).

Etapa 3: Bromuro de 3-{N'-(3-hidroxipropil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanamino

En un tubo herméticamente cerrado, se calienta a 100° durante 15 horas una mezcla de 20 g (0,34 moles) de oxetano, 32,8 g (0,156 moles) de bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanamino y 22 ml de agua. La solución se evapora a vacío y el residuo se disuelve en 50 ml de acetoni-

1 trilo y se filtra. Por evaporación cristaliza el producto deseado. El producto puede ser recristalizado en acetonitrilo.

Análisis para $C_{10}H_{25}N_2OBr$:

5 Calculado : C, 44,61; H, 9,36; N, 10,41; Br, 29,68

Encontrado: C, 44,59; H, 9,02; N, 10,27; Br, 29,84

Etapa 4: Hidrocloruro de cloruro de 3-[N'-(3-cloropropil)-N'-metilamino]-N,N,N-trimetil-1-propanamino

Una muestra de 44,4 g del producto de la Etapa 3, bromuro de 3-[N'-(3-hidroxipropil)-N'-metilamino]-N,N,N-trimetil-1-propanamino, se disuelve en 500 ml de agua y se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución se pasa por una columna de resina cambiadora de ion Dowex 1-X2 en forma de cloruro y el eluyente se evapora a presión reducida. El aceite viscoso residual se seca a vacío y se trata con 25 ml de cloruro de tionilo agregado gota a gota y agitando a lo largo de una hora. La solución se calienta a 50° durante hora y media y después se evapora a presión reducida.

20 El residuo se lava con 200 ml cada vez de éter y se seca a vacío. El producto crudo se disuelve en 100 ml de agua y se añaden 0,5 g de carbón activo. La mezcla se calienta a ebullición y se agita en caliente durante una hora. Después de filtrar a través de Celite, el filtrado se evapora a presión reducida. Al residuo se añaden 40 ml de

1 isopropanol que se evapora. Se añaden otros 40 ml de iso-
propanol y se repite la evaporación hasta que quedan 10 ml
de isopropanol. En este momento se agregan 100 ml de aceto-
na y se cristaliza el producto. El sólido se machaca has-
5 ta formar un polvo fino y se recoge por filtración en la
trompa de agua. El sólido se lava dos veces con 90 ml ca-
da vez de una mezcla 3:1 de acetona e isopropanol y una
vez con 90 ml de acetona. El producto se recristaliza en
una mezcla de isopropanol-acetona 1:2 para dar 30 g del
10 producto deseado. Mediante una nueva purificación se obtie-
ne la muestra analítica.

Análisis para $C_{10}H_{25}N_2Cl_2$:

Calculado : C, 42,95; H, 9,01; N, 10,02; Cl, 38,03

Encontrado: C, 43,07; H, 9,30; N; 10,01; Cl, 38,15.

15

EJEMPLO 2

Yoduro de 3-{N'-(3-cloropropil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil- 1-propanaminio

20

25

A una solución agitada de 216,2 mg (1 milimol) de bromu-
ro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanaminio en 1,5 ml
de acetonitrilo se añade una solución de 205 mg (1 milimol) de
3-yodo-1-cloropropanona en 0,5 ml de acetonitrilo. La mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 2,0 horas y el hi-
drobromuro de bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-
propanaminio insoluble se separa por filtración. Se evapora
el filtrado y el residuo sólido obtenido se extrae en cloruro

1 de metileno. El extracto en cloruro de metileno se evapora para dar el producto oleoso que se recristaliza en isopropanol-éter para dar 90 mg (52 %) de producto, p.f. 93° (desc.); RMN δ : 2,2 (3H, s, -NCH₃), 3,46 (9H, s, -N⁺Me₃).

5 Análisis para C₁₀H₂₄N₂ClI:

Calculado : C, 35,89; H, 7,23; N, 8,37; Cl, 10,59

Encontrado: C, 35,75; H, 7,39; N, 8,36; Cl, 10,20.

EJEMPLO 3

10 Hidrobromuro de bromuro de 3-{N'-(3-cloropropil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio

A una solución agitada de 3,02 g (14,3 milimoles) de bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanaminio en 30 ml de acetonitrilo se añade una solución de 2,25 g (14,3 milimoles) de 3-bromo-1-cloropropano y la mezcla se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla en un baño de agua de hielo y después la materia insoluble se separa por filtración. El filtrado se evapora y seca a vacío y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se evapora y seca para dar 2,05 g (100 %) de producto oleoso, RMN δ : 2,2 (3H, s, -NCH₃), 3,43 (9H, s, -N⁺(CH₃)₃).

EJEMPLO 4

25 Yoduro de 3-{N'-(3-yodopropil)-N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio

A una solución agitada de 216,2 mg (1 milimol) de bromu-

1 ro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanaminio en
1,5 ml de acetonitrilo se añade una solución de 296 mg (1 mi-
limol) de 1,3-diyodopropano en 0,5 ml de acetonitrilo. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2,0 horas
5 y el hidrobromuro de bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metil-
amino)}-1-propanaminio insoluble se separa por filtración.
Se evapora el filtrado y el residuo sólido obtenido se
extrae en cloruro de metileno. El extracto en cloruro de
metileno se evapora para dar el producto oleoso que se re-
10 cristaliza en isopropanol-éter.

EJEMPLO 5

Hidrobromuro de bromuro de 3-{N'-(3-bromopropil)-N'-metil- amino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio

15 A una solución agitada de 3,02g (14,3 milimoles) de
bromuro de N,N,N-trimetil-{3-(metilamino)}-1-propanaminio
en 30 ml de acetonitrilo se añade una solución de 2,88 g
(14,3 milimoles) de 1,3-dibromopropano y la mezcla se agi-
ta a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3,5 ho-
ras. Se enfría la mezcla en un baño de agua de hielo y des-
20 pués la materia insoluble se separa por filtración. Se
evapora el filtrado, se seca a vacío y se extrae con clo-
roformo. Se evapora el extracto clorofórmico y se seca pa-
ra dar el producto.

25

1 EJEMPLO 6

Etapa 1: 3-(2-Cianoetil)aminopropanol

Una solución de 75 g (1 mol) de 3-aminopropanol se agita mientras se añaden gota a gota 54 g (1 mol) de acrilonitrilo. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante varias horas y preferiblemente durante la noche, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida a 50° dando 3-(2-cianoetil)aminopropanol.

5 Etapa 2: Ester fórmico de 3-{N-(2-cianoetil)-N-formilamino}propanol

10 Se calienta a 85° durante 15 horas una solución de 127,7 g de 3-(2-cianoetil)aminopropanol en 1 litro de ácido fórmico al 99 %. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida a 80° y el residuo se recoge en 60 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo. Se prepara una columna de gel de sílice G de 1500 g, rellena en cloruro de metileno-acetato de etilo y el producto se purifica por adsorción sobre gel de sílice G seguida de elución empleando el sistema 1:1 de cloruro de metileno y acetato de etilo. Por concentración de los eluatos combinados se obtiene el éster fórmico de 3-{N-(2-cianoetil)-N-formilamino}propanol.

15 Etapa 3: 3-{N-(2-Cianoetil)-N-formilamino}propanol

20 Una solución de 55,7 g del éster fórmico de 3-{N-(2-cianoetil)-N-formilamino}propanol en 300 ml de metanol se

1 trata con 820 mg de metóxido sódico a la temperatura
ambiente. Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción
se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo
se recoge en 500 ml de cloruro de metileno. Se filtra la
5 solución en cloruro de metileno y el filtrado se concen-
tra a presión reducida dando 3-{N-(2-cianoetil)-N-formil-
amino}propanol.

Etapa 4: Cloruro de 3-{N'-formil-N'-(3-hidroxi-
propil)amino}-
1-propanaminio

10 Una solución de 15,6 g (100 milimoles) de 3-{N-(2-
cianoetil)-N-formilamino}propanol en 225 ml de agua se tra-
ta con 100 ml de ácido clorhídrico 1N y se reduce sobre 3,8 g
de platino a la temperatura ambiente y 40 psi (2,8 kg/cm²)
de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción y se concen-
15 tra a presión reducida dando cloruro de 3-{N'-formil-N'-(3-
hidroxipropil)amino}-1-propanaminio.

Etapa 5: Cloruro de 3-{N'-formil-N'-(3-hidroxi-
propil)amino}-
N,N,N-trimetil-1-propanaminio

20 A una suspensión de 3,6 g de cloruro de 3-{N'-formil-
N'-(3-hidroxi-
propil)amino}-1-propanaminio en 25 ml de dime-
tilformamida se añaden 10,7 g de carbonato sódico anhidro
y 33 g (15 ml) de yodometano. La mezcla comienza a refluir
suavemente. Cuando la reacción inicial parece haber cedido,
se agita la mezcla y se calienta a 50° durante 18 horas. Se
25 filtra la mezcla de reacción y la torta del filtro de lava

1 tres veces con 10 ml cada vez de dimetilformamida. El fil-
trado y las aguas de lavado combinados se concentran a se-
quedad bajo presión reducida y el residuo se recoge en me-
tanol y se concentra a sequedad a presión reducida. El re-
5 siduo se tritura con isopropanol caliente y se filtra la
mezcla. El producto se convierte en un producto conteniendo
el ion cloruro haciendo pasar una solución acuosa al 5 %
y el producto que contiene el ion yoduro a través de una co-
luna de resina cambiadora de ion AG1X2 (ciclo Cl⁻) y con-
10 centrando el eluato acuoso.

Etapa 6: Hidrocloruro de cloruro de 3-{N'-(3-hidroxi-
propil)-
N'-metilamino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio

Se agita y se calienta a 100° durante 17 horas una mez-
15 cla de 2 g de cloruro de 3-{N'-formil-N'-(3-hidroxi-
propil)ami-
no}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio, 4 g de ácido fórmico al
99 % y 2 ml de formalina. A la mezcla enfriada se añaden
11 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reac-
ción se concentra a presión reducida. El producto se recoge
en 35 ml de ácido clorhídrico 1N y la solución se filtra y
20 concentra a sequedad a presión reducida dando hidrocloruro
de cloruro de 3-{N'-(3-hidroxi-
propil)-N'-metilamino}-N,N,N-
trimetil-1-propanaminio.

EJEMPLO 7

25 Poli{dicloruro de[metil-(3-trimetilamonio-
propil)imino]trime-
tileno}

1 0,67 ml de hidróxido sódico 6N. Se centrifuga la mezcla y
la fase que sobrenada se pasa a un tubo herméticamente ce-
rrado y se calienta a 100° durante 10 horas en atmósfera
de nitrógeno. Se diluye la mezcla de reacción hasta un vo-
5 lumen de 100 ml y la solución se introduce en una célula
filtrante Amicon equipada con un ultrafiltro UM Diaflo. Se
ultrafiltra la solución a volumen constante y 60 psi (4,2 kg/
cm²) de presión hasta que el ultrafiltrado da un ensayo ne-
gativo de haluros (400 ml). El retentato se concentra a
10 sequedad a presión reducida dando 340 mg de poli{dibromuro de
[metil-(3-trimetilamonio)propil]imino}trimetileno}.

EJEMPLO 9

Conversión catalítica del grupo terminal cloropropilo del polímero en propilo

15 Una mezcla de 5,0 g de poli{dicloruro de [metil-(3-
trimetilamonio)propil]imino}trimetileno} conteniendo grupos
terminales cloropropilo (peso molecular por valoración
2546, 2,0 milimoles), 0,5 g de paladio al 5 % en carbón,
0,446 g (4,56 milimoles) de acetato potásico y 30 ml de agua
20 se agita en un aparato Parr bajo una presión de hidrógeno
de 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 40 horas a 22°. Se filtra
la mezcla a través de un embudo sinterizado que contiene
Supercel para separar el catalizador. El filtrado se ultra-
filtra (ultrafiltro UM 2) para separar las moléculas de
25 bajo peso molecular y el retentato se evapora a sequedad

1 dado el producto. El peso molecular de este material (deter-
minado por valoración de los grupos terminales) es 3042.

5 Para análisis se disuelve una parte alícuota de 1,21 g
del producto de reducción en 8 ml de agua y la solución se
acidula a pH 4 con ácido nítrico al 1 %. Se añade un exceso
de solución de nitrato de plata y el cloruro de plata pre-
cipitado se separa por centrifugación. El filtrado se pasa
a través de Supercel y después se ultrafiltra a través de
un ultrafiltro Amicon Diaflo UM 2. El retentato se concen-
tra a presión reducida para dar 0,943 g de producto cuyo con-
tenido en cloro se analiza.

10 Análisis calculado para el Cl iónico, 0; Cl covalen-
te, 0 %.

Encontrado: Cl iónico, 0 %; Cl covalente, 0 %.

15

EJEMPLO 10

Conversión de un radical cloropropilo terminal del polímero en 2-naftiltiopropilo

20 Se agita durante media hora a 22° una mezcla de 154,6
mg de hidróxido sódico y 650,6 mg de 2-naftilmercaptano en
3 ml de agua. Se añaden 2,548 de poli{dicloruro de [metil-
(3-trimetilamonio)propil]imino}trimetileno} conteniendo ra-
dicales cloropropilo terminales (peso molecular por valora-
ción de los grupos terminales = 2546) y 7 ml de agua y se
continúa agitando durante 24 horas. Se filtra la mezcla y
25 el filtrado se lleva a un volumen de 50 ml con agua y se

1 introduce en una célula filtrante Amicon equipada con un
ultrafiltro UM 10 Diaflo. Después de haber recogido 600 ml
de ultrafiltrado, el retentato se concentra a sequedad a pre-
sión reducida dando un polímero que contiene grupos termina-
5 les 2-naftiltiopropilo.

En lugar del 2-naftilmercaptano, puede emplearse una
cantidad análoga de metilmercaptano, etilmercaptano, 3-pro-
pilmercaptano, 2-propilmercaptano y 4-butilmercaptano.

EJEMPLO 11

Conversión del grupo terminal cloropropilo del polímero en bencenotiopropilo

10 Una solución de 3,8 g de poli(dicloruro de [metil-(3-
trimetilamonio)propil]imino]trimetileno), conteniendo grupos
terminales cloropropilo, en 6 ml de agua se purga con nitró-
15 geno y se añaden 441 mg (0,41 ml) de bencenotiol y 4 ml de
hidróxido sódico 1N. La mezcla se agita bajo atmósfera de
nitrógeno a la temperatura ambiente durante 24 a 40 horas.
Después la mezcla se trata con 5 ml de ácido clorhídrico
1N y se extrae tres veces con 30 ml de éter cada vez. La
20 fase acuosa se concentra a sequedad bajo presión reducida
dando 3,7 g de producto que se disuelve en 100 ml de agua
y se ultrafiltra a través de un ultrafiltro UM 2 Diaflo
a volumen constante y a una presión de 60 psi (4,2 kg/cm²).
Después de haber recogido 1200 ml de ultrafiltrado, el re-
25 tentato se concentra a sequedad bajo presión reducida dan-

1 do 3,27 g de polímero en el que los grupos terminales 3-cloropropilo se han convertido en grupos terminales 3-bencenotiopropilo.

EJEMPLO 12

5 Conversión de los grupos terminales cloropropilo del polímero en trimetilamoniopropilo

Una solución de 2,7 g de poli{dicloruro de[metil-(3-trimetilamoniopropil)imino]trimetileno}, conteniendo grupos terminales cloropropilo, en 5 ml de agua se trata con 25 ml de trimetilamina acuosa 6,4M a la temperatura ambiente. Al cabo de 24 horas, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a 30°C y presión reducida. El producto se muele hasta formar un polvo y se seca a presión reducida o se disuelve en 10 50 ml de agua y se ultrafiltra a través de un ultrafiltro UM 2 Diaflo a volumen constante y a una presión de 60 psi (4,2 kg/cm²) hasta que deja de detectarse trimetilamina en el ultrafiltrado. Por concentración del retentato a presión reducida se obtienen 2,7 g de producto en el que los productos terminales 3-cloropropilo se han convertido en grupos terminales 3-trimetilaminopropilo.

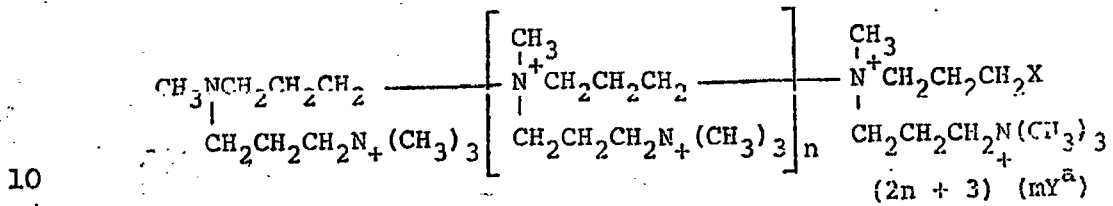
15 Análogamente también pueden emplearse otras trialquil(inferior)aminas tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, así como mezclas de las diversas trialquil(inferior)aminas.

25

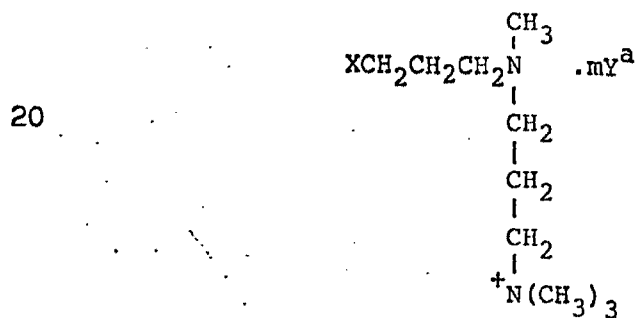
1 En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de un polí-
mero de fórmula:



15 donde X es cloro, bromo o yodo, n es un número entero tal que
el peso molecular es superior a 2000, Y es un anión farmacéuti-
camente aceptable, a es la carga aniónica de Y y m es un número
tal que el producto de m por a es 1; cuyo procedimiento consis-
te en: a) calentar una solución acuosa de 3 a 10M del monómero



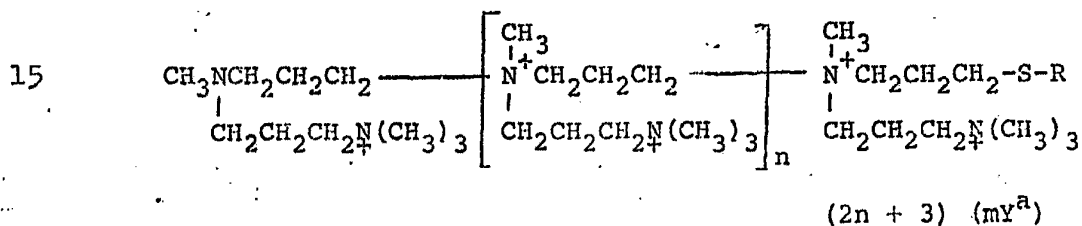
25

1 a una temperatura comprendida entre 80° y 110°C, durante un periodo de 6 a 60 horas.

b) opcionalmente, someter el polímero obtenido en la etapa anterior a una de las siguientes reacciones: reacción con una sal de mercapturo, reducción catalítica y reacción con trimetilamina.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde de la polimerización se lleva a cabo en un medio exento de oxígeno, a una concentración 6-8M y a una temperatura de 100°C durante 12-18 horas.

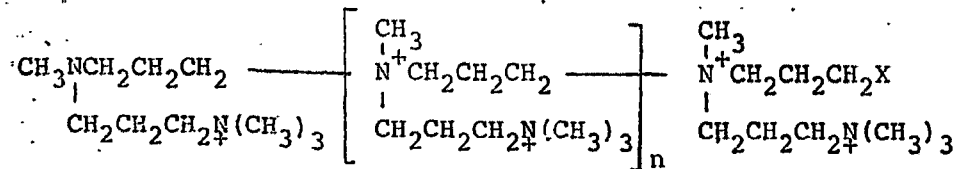
3. Un procedimiento según la reivindicación 1. para la preparación de un polímero de fórmula:



20 donde n es un número entero tal que el peso molecular es superior a 2000, Y es un anión farmacéuticamente aceptable, a es la carga aniónica sobre Y, m es un número tal que el producto de m por a es 1 y R es alquilo inferior, fenilo o naftilo; cuya etapa b) consiste en hacer reaccionar un polímero de fórmula:

25

1



5

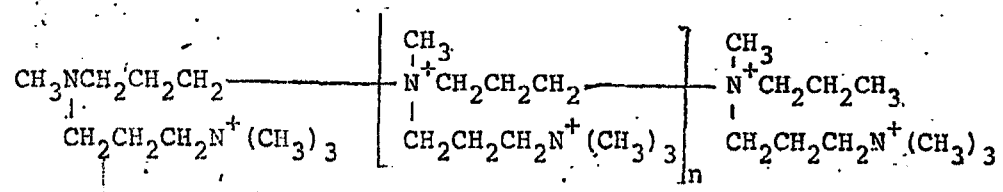
$$(2n + 3) (\text{mY}^a)$$

donde n, Y, a y m son los definidos anteriormente y X es cloro, bromo o yodo, con una sal mercapturo, RSM, donde - R es el definido anteriormente y M es un ión metálico alcalino.

10

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, - para la preparación de un polímero de fórmula:

15

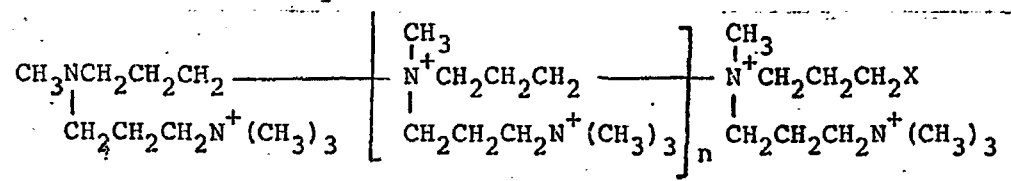


$$(2n + 3) (\text{mY}^a)$$

20

donde n es un número entero tal que el peso molecular es superior a 2000, Y es un anión farmacéuticamente aceptable, a es la carga aniónica de Y y m es un número tal que el producto de a por m es 1; cuya etapa b) consiste en reducir catalíticamente un polímero de fórmula:

25

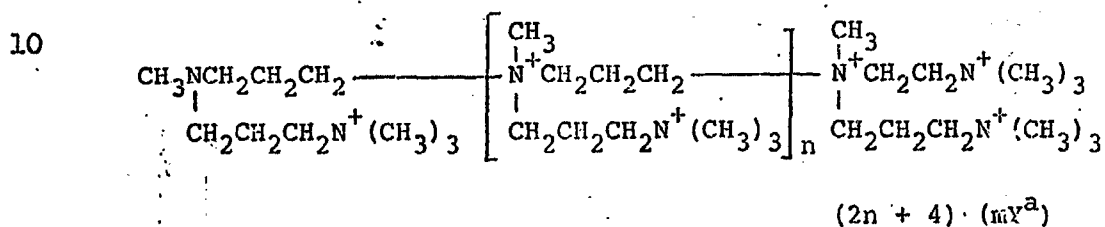


$$(2n + 3) (\text{mY}^a)$$

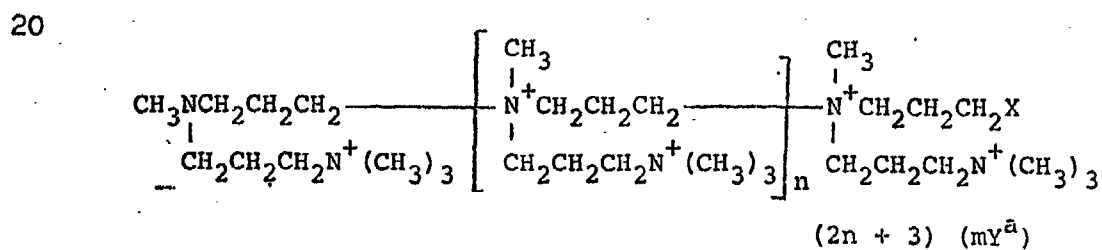
1 donde n, Y, a y m son los definidos anteriormente y X es
 cloro, bromo o yodo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
 donde la reducción catalítica se lleva a cabo empleando un
 5 catalizador de paladio en carbón, en presencia de acetato -
 potásico.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, -
 de preparación de un polímero de fórmula:



15 donde n es un número entero tal que el peso molecular es su
 perior a 2000, Y es un anión farmacéuticamente aceptable, a
 es la carga aniónica de Y y m es un número tal que el produc
 to de m por a es 1; cuya etapa b) consiste en hacer reaccionar
 trimetilamina con un polímero de fórmula:



25

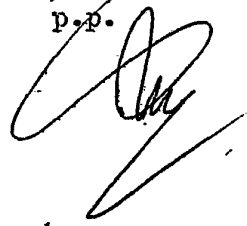
1 donde n, Y, m y a son los definidos anteriormente y X es
 cloro, bromo o yodo.

 7. Se reivindica por último como objeto sobre -
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
5 ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN POLIMERO.

 Todo conforme queda descrito y reivindicado en -
la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y -
cuatro páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 14 Abril 1.976.
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25