



ESPAÑA

10	ES	11	456252	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			24.2.77		

P.- 65.227

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	661.101		25.2.76		EE.UU.
	661.128		25.2.76		EE.UU.
	721.315		7.9.76		EE.UU.
	734.729		22.10.76		EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/AG1K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ALCANO DE BIS-PIRIDINIO"

71	SOLICITANTE (S)
	STERLING DRUG INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72	INVENTOR (ES)
	Denis Mahlon Bailey

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

BAD ORIGINAL

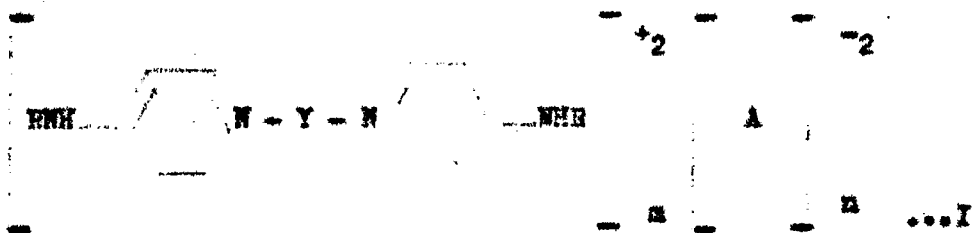
(4-65 LLT)

La presente invención se relaciona con bis-(4-amino-1-piridinio)alcanos y alfa, alfa'-bis-(4-amino-1-piridinio)xileno y la preparación de los mismos. Estos compuestos son útiles para controlar bacterias, hongos y virus de Herpes, y en ciertos casos para impedir la formación de placas dentales.

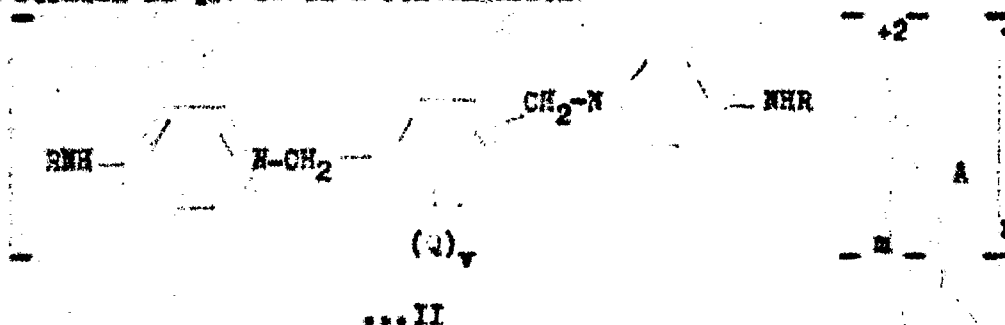
La Patente Norteamericana Número 3,055,902 da a conocer un grupo de bis-(4-amino-1-piridinio)alcanos como intermedios en la preparación de los bis-(4-amino-1-piperidino)alcanos correspondientes que se dice que tienen efectos bacteriostáticos y bactericidas.

W.C. Austin y otros, J. Pharm. Pharmacol. 11, 80-93 (1959) da a conocer el diyoduro de 1,10-bis-(4-amino-1-piridinio)decano y el diyoduro de 1,10-bis-(4-acetamido-1-piridinio)decano. Se manifiesta hasta ciertas especies entre el grupo diverso grande de los compuestos de amonio cuaternario que se dan a conocer, poseen actividad amibicida, antibacteriana, anti-filárica y tripanocida, pero no se proporcionan datos biológicos para ninguno de los compuestos anteriormente mencionados.

La invención se relaciona con los bis-4-(R-amino)-1-piridinil-alcanos que tienen la fórmula I que se dará a continuación:



y alfa,alfa'-bis-4-(R-amino)-1-piridinil xilenos que tienen la fórmula II que se da a continuación:



en donde en la fórmula I:

Y es un grupo alquileno que contiene de 4 a 18 átomos de carbono y que separa los dos grupos de 4-(R-NH)-1-piridinilo mediante de 4 a 18 átomos de carbono;

R es un grupo alquilo que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, bencilo, o fenilo sustituido mediante metilendioxi o uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, cian

y trifluorometilo; y en la Fórmula II:

R es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, o bencilo, Q es metilo o cloro; y v es un entero de 0 a 4; y en donde las Fórmulas I y II:

A es un anión; m es 1 ó 3; n es 1 ó 2; y x es 1, 2 ó 3; y en donde $(m)(2) = (n)(x)$.

Estos compuestos son útiles como agentes antibacterianos y antifúngicos y son activos contra virus, por ejemplo, contra virus de Herpes.

Ciertos de los compuestos de la Fórmula 1 son también útiles como agentes preventivos de placa dental, por ejemplo:

dibromuro de 1,6-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(octilamino)-1-piridinio}$ hexano y el dicloruro correspondiente,

dibromuro de 1,6-Bis- $\overline{\text{4}}\text{-(nonilamino)-1-piridinio}$ hexano y el dicloruro correspondiente,

dibromuro de 1,6-Bis- $\overline{\text{4}}\text{-(decilamino)-1-piridinio}$ hexano,

Dibromuro de 1,6-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(dodecilamino)-1-piridinio}$ hexano,

Dibromuro de 1,7-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(heptilamino)-1-piridinio}$ heptano,

Dibromuro de 1,7-Bis- $\overline{\text{4}}\text{-(octilamino)-1-piridinio}$ heptano,

Dibromuro de 1,7-Bis- $\overline{\text{4}}\text{-(nonilamino)-1-piridinio}$ heptano.

Dibromuro de 1,7-bis- $\overline{\text{4}}\text{-decilamino)-1-piridinio}$ heptano.

Dibromuro de 1,7-Bis- $\bar{\bar{4}}$ -(dodecilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
heptano

Dibromuro de 1,8-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
octano y el dicloruro correspondiente,

Dicloruro de 1,8-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
octano,

Dibromuro de 1,8-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(nonilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
octano,

Dibromuro de 1,8-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(decilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
octano,

Dibromuro de 1,8-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(dodecilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
octano,

Dibromuro de 1,8-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(2-etilhexilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
octano,

Dicloruro de 1,9-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
nonano,

Dibromuro de 1,9-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(nonilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
nonano,

Dibromuro de 1,9-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(decilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
NONANO,

Dibromuro de 1,9-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(dodecilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
NONANO,

Dibromuro de 1,10-Bis- $\bar{\bar{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
decano y el dicloruro correspondiente,

Dibromuro de 1,10-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(nonilamino)-1-piridinio $\bar{\bar{7}}$
decano,

Bromuro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}$ -(decilamino)-1-piridinio/
decano,

Dibromuro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}$ -(dodecilamino)-1-piridinio/
decano,

Dicloruro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}$ -(2-etilhexilamino)-1-piri-
dinio/decano,

Bromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(hexilamino)-1-piridinio/
dodecano y el dicloruro correspondiente,

Dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/
dodecano,

Dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio/
dodecano,

Dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(nonilamino)-1-piridinio/
dodecano,

Dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(decilamino)-1-piridinio/
dodecano,

Dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(dodecilamino)-1-piridinio/
dodecano,

Bromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(2-etilhexilamino)-1-piridi-
nio/dodecano y dicloruro correspondiente,

Bromuro de 1,14-bis- $\overline{\text{4}}$ -(hexilamino)-1-piridinio/
tetradecano y el dicloruro correspondiente,

Dibromuro de 1,14-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/
tetradecano y el dicloruro correspondiente,

Bromuro de 1,14-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio/
tetradecano,

y, como especies particularmente preferidas,

Dibromuro de 1,9-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio $\overline{\text{7}}$
nonano,

Dibromuro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}$ -(2-etilhexilamino)-1-piri-
dinio $\overline{\text{7}}$ decano,

Dicloruro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio $\overline{\text{7}}$
decano y el dibromuro correspondiente,

Dibromuro de 1,9-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio $\overline{\text{7}}$
nonano,

Dicloruro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio $\overline{\text{7}}$
dodecano, y

Dibromuro de 1,8-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio $\overline{\text{7}}$
octano.

Como un aspecto de la presente invención estriba en una composición higiénica bucal para la prevención de placa dental que consiste de una cantidad efectiva de uno de los compuestos anteriormente citados y un portador farmacéuticamente aceptable, compatible.

La invención se relaciona también con una composición antibacteriana, antifúngica y contra virus apropiada para administración tópica que consiste de una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula I ó II anteriormente mencionadas y un portador farmacéuticamente aceptable, compatible. La invención además estriba en una composición limpiadora de la piel que consiste de una cantidad efectiva antibacteriana, antifúngica y virucida de un compuesto que tiene la fórmula I ó II anteriormente citadas, un surfactante farmacéuticamente aceptable compa-

tible y un portador farmacéuticamente aceptable compatible.

La invención además se relaciona con una composición antibacteriana, antifúngica y contra virus apropiada para aplicarse a superficies inanimadas que consista de una cantidad efectiva antibacteriana, antifúngica y virucida de un compuesto que tiene la fórmula I ó II mencionadas en lo que antecede, mezclada con un vehículo compatible.

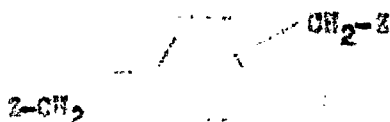
Los compuestos de las fórmulas I y II pueden prepararse haciendo reaccionar una 4-(R-amino)piridina que tiene la fórmula III:



con un alcano disubstituido que tiene la fórmula IV:



e un xileno alfa, alfa'-disubstituido que tiene la fórmula V:



en donde las fórmulas IV y V:

Y es un grupo alquileno que contiene de 4 a 18 átomos de carbono y que separa los grupos Z mediante 4 a 18 átomos de

carbono;

Z es cloro, bromo, yodo, metansulfonilo, stansulfonilo, bencensulfonilo o p-toluenesulfonilo;

Q es metilo o cloro;

Y es un entero de 0 a 4;

y en donde:

cuando la 4-(R-amino)piridina (III) se hace reaccionar con un alcano disustituido (IV),

R en la Fórmula III es un grupo alquilo que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, bencilo o fenilo sustituido mediante metilendioxi o uno a dos sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, ciano o trifluometilo; y cuando la 4-(R-amino)piridina (III) se hace reaccionar con un alcano alfa, alfa'-disustituido (V);

R en la Fórmula III es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1 a 15 átomos de carbono, o bencilo.

En la Fórmula I presente el grupo alquileo Y es un radical de hidrocarburo alifático saturado bivalente que contiene de 4 a 18, de preferencia de 8 a 12, átomos de carbono colocado en una cadena recta o en una cadena ramificada, que separa los dos grupos 4-(R-NH)-1-piridinilo mediante de 4 a 18, de preferencia de 8 a 12 átomos de carbono, por ejemplo:

1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexileno, 1,7-heptileno, 1,8-octileno, 1,9-nonileno, 1,10-decileno, 1,11-undecileno,

1,12-dodécileno, 1,13-tridécileno, 1,14-tetradécileno, 1,15-pentadécileno, 1,16-hexadécileno, 1,17-heptadécileno, 1,18-octadécileno, 1-metil-1,4-butileno, 3-metil-1,5-pentileno, 2-etil-1,4-butileno, 3-metil-1,6-hexileno, 2,4-dimetil-1,5-pentileno, 1-metil-1,7-heptileno, 3-etil-1,6-hexileno, 3-propil-1,5-pentileno, 4,4-dimetil-1,7-heptileno, 2,6-dimetil-1,7-heptileno, 2,4,4-trimetil-1,6-hexileno, 2,7-dimetil-1,8-octileno, 1-metil-1,10-decílono, 5-etil-1,9-nonileno, 3,3,6,6-tetrametil-1,8-octileno, 3,8-dimetil-1,10-decílono, 3-metil-1,11-undécileno, 6-metil-1,12-dodécileno, 2-metil-1,13-tridécileno, 4,9-dimetil-1,12-dodécileno, 4-metil-1,14-tetradécileno, 2,11-dimetil-1,14-tetradécileno, 1,4-dipropil-1,4-butileno, 3-(3-pentil)-1,5-pentileno, 2-(4,8-dimetilnonil)-1,4-butileno, 1-heptil-1,5-pentileno y semejantes.

Se apreciará que cuando Y contiene 4 átomos de carbono, el último desde luego, debe colocarse en una cadena recta de manera semejante cuando Y contiene 18 átomos de carbono y separa los dos grupos 4-(R-NH)-1-piridinilo mediante 18 átomos de carbono, los átomos de carbono deben también colocarse en una cadena recta. En todos los casos, Y puede ser de cadena recta o de cadena ramificada.

En la fórmula I de la presente, R es un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 6 a 18, de preferencia de 7 a 9 átomos de carbono, por ejemplo:

n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undécilo, n-dodécilo, n-tridécilo, n-tetradécilo, n-pentadécilo,

n-hexadecilo, n-heptadecilo, n-octadecilo, 1-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilhexilo, 1,4-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 2-propilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 3-etilheptilo, 1,3,5-trimetilhexilo, 1,5-dimetil-4-etilhexilo, 2-propilheptilo, 5-metil-2-butylhexilo, 2-propilnonilo, 2-butilostilo, 1,1-dimetilundecilo, 2-pentilnonilo, 1,2-dimetiltetradecilo, 1,1-dimetilpentadecilo y semejantes.

Cuando R en la fórmula I presente es un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, se incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y semejantes.

Cuando R en la fórmula I de la presente es fenilo substituido mediante metilendioxi o uno o dos substituyentes que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior, alcoxil inferior, nitro, ciano y trifluorometilo, que incluyen p-clorofenilo, m-clorofenilo, o-clorofenilo, p-bromofenilo, m-fluorofenilo, p-yodofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-metilendioxifenilo, p-etilfenilo, p-metoxifenilo, m-nitrofenilo, p-cianofenilo, m-(trifluorometil)fenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo y semejantes.

En la fórmula XI de la presente, R es un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1 a 18, de preferencia de 6 a 12 átomos de carbono y que incluye, además que los grupos alquilo anteriormente mencionados que contienen de 6 a 18 átomos de carbono, grupos tales como metilo,

etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isopropilo, 1-metilpropilo, isobutilo, butilo terciario, isopentilo, neopentilo, 1-metilpentilo y semejantes.

En las Fórmulas I y II de la presente R puede ser también bencilo. Si se desea, el residuo de fenilo del grupo bencilo puede substituirse con uno o dos substituyentes tal como por ejemplo, de halógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, ciano, trifluometilo y semejantes.

R es igual en ambos casos en cada una de las Fórmulas I y II.

cuando A en las fórmulas presentes es un anión se incluyen los aniones tanto de los ácidos inorgánicos como orgánicos, por ejemplo:

bromuro, cloruro, fluoruro, yoduro, sulfato, fosfato, nitrato, sulfamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, n-toluensulfonato, naftalensulfonato, naftalendisulfonato, ciclohexilsulfonato, acetato, trifluoacetato, malato, fumarato, succinato, tartrato, oxalato, citrato, lactato, gluconato, ascorbato, isotato, ftalato, salicilato, benzoato, picrato, metanfosponato, arsenita, arsenato, tiosulfato, perclorato, tartronato, sarcosinato, N-lauroilsarcosinato, monofluorofosfato, hexafluoroaluminato, hexafluorasilicato, hexafluoroestannato, fluzircinato, tetrafluoroborato, hexacloroplatino, tetracloroaluminato, hexacloroestannato y semejantes. Se prefiere el bromuro y el cloruro.

El término "halógeno" tal y como se usa en la presente se destina a incluir flúor, cloro, bromo y yodo.

En los términos alquilo inferior y alcoxi inferior, "inferior" representa un residuo de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y butilo terciario.

La reacción para preparar los compuestos de las fórmulas I y II anteriores se lleva a cabo convenientemente haciendo reaccionar dos moles de una 4-(R-amino)piridina (Fórmula (III)) con un mol de un alcano o xileno disustituido apropiadamente (Fórmula IV ó V) en un solvente inerte tal como alcohol inferior, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, benceno, tolueno, xileno y semejantes, a una temperatura de aproximadamente 80°C. a 150°C. durante un período de 1 a 24 horas. Usualmente, los reactivos se calientan a temperatura de 60°C. a 150°C. en acetonitrilo o N,N-dimetilformamida o una mezcla de estos solventes o en un alcohol inferior durante aproximadamente 2 a 20 horas.

Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de un solvente mediante calentamiento de cantidades estequiométricas de los reactivos a temperatura de 120° a 150°C. durante aproximadamente 2 a 5 horas.

Los compuestos de bis- $\overline{\text{4-(R-amino)-1-piridinil}}$ resultantes (fórmulas I y II) se aíslan de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, mediante filtración si el

producto es insoluble en el medio de reacción, o mediante dilución de la mezcla de reacción con un solvente no polar, tal como éter, benceno o hexano, a fin de precipitar el producto o mediante evaporación del medio de reacción para dejar el producto como un residuo. El producto crudo aislado puede purificarse mediante cristalización de un solvente apropiado en presencia de un adsorbente, v. gr., carbón vegetal o tierra de diatomeas.

Los compuestos de bis- Δ 4-(R-amino)-1-piridinio que se producen de conformidad con el método anteriormente descrito, desde luego contendrá un anión (X en las formulas I y II) que corresponde al grupo de salida del alcano o xileno disubstituido reactivo (Z en las fórmulas IV y V).

Sin embargo, el residuo aniónico de estos compuestos puede variarse, si se desea, de acuerdo con los métodos de intercambio de iones convencionales, por ejemplo haciendo pasar una solución de un compuesto de piridinio en un solvente apropiado, v. gr. metanol, etanol o agua a través de un lecho de una resina de intercambio de iones sintética que contiene el anión deseado. El solvente se evapora y el compuesto de piridinio resultante que contiene el anión deseado se purifica mediante recristalización a partir de un solvente apropiado.

Alternativamente, un compuesto de piridinio puede hacerse reaccionar con una sal soluble que contiene el anión deseado en asociación con un contra-catión que se combina con el

anión del compuesto de piridinio a fin de producir un precipitado insoluble. El último se separa dejando una solución del compuesto de piridinio que contiene el anión deseado. Por ejemplo, un haluro de bis- $\overline{4}$ -(R-amino)-1-piridinio/alcamo se hace reaccionar con la sal de plata de un ácido orgánico o inorgánico. El haluro de plata precipitado se remueve dejando una solución del compuesto de piridinio que contiene el anión orgánico o inorgánico deseado.

El tipo anteriormente citado de reacción metatética puede también emplearse para preparar compuestos de piridinio insolubles. De esta manera, un compuesto de bis- $\overline{6}$ -(R/amino)-1-piridinio/ soluble se hace reaccionar con una sal soluble que contiene el anión deseado, que se combina con el catión de piridinio para proporcionar el producto deseado como un material precipitado insoluble. Estas sales de piridinio insolubles son útiles para objetos de aislamiento y purificación y cuando se componen apropiadamente como emulsiones, cremas, pastas, lociones, jaleas o polvos, sirven también como preparaciones que proporcionan liberación sustentada lenta, del compuesto de piridinio antimicrobiano. Además, las sales insolubles derivadas de ciertos cationes, tal como aquellos que se describen en la Patente Norteamericana Número 3,937,807, expedida el 10 de febrero de 1976, son efectivas para reducir el potencial de manchado de los dientes de los agentes preventivos de placa dental.

Por lo tanto, en caso de que la porción aniónica de

un compuesto determinado de conformidad con aquellas características de la especie tales como solubilidad, estabilidad, peso molecular, apariencia física, toxicidad e semejantes, que hacen que la forma del compuesto inapropiada para el fin deseado, no puede convertirse fácilmente en otra forma más apropiada. Para usarse en la piel y otros tejidos ó en la cavidad bucal, se emplean desde luego aniones farmacéuticamente aceptables tales como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, metanesulfonato y semejantes.

Las 4-(P-amino)piridinas (fórmula III) que se usan como materias de partida por lo general ya se conocen, o, si son específicamente nuevas, se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de los compuestos conocidos.

Convenientemente, las 4-(R-amino)piridinas se preparan haciendo reaccionar hidrócloruro de cloruro de 4-cloro ó 4-bromopiridina o N-(4-piridil)-piridinio con una amina apropiadamente sustituida. La reacción por lo general se lleva a cabo calentando los reactivos en ausencia de un solvente a temperatura de 150°C. a 225°C. durante de aproximadamente 1.5 a 3 horas. El producto se aísla de manera convencional por ejemplo mediante extracción de un medio acuoso alcalino hacia un solvente orgánico tal como éter, cloruro de metileno o cloroformo, mediante la evaporación del solvente orgánico y la cristalización del residuo a partir de un solvente apropiado.

Alternativamente, las 4-(R-amino)piridinas se obtienen mediante hidrogenación catalítica de una mezcla que contiene 4-aminopiridina y un compuesto de carbonilo que incluye el contenido de carbono apropiado. La reacción por lo general se lleva a cabo a una temperatura de 50° a 70°C. en un solvente apropiado, por ejemplo etanol, bajo una presión de hidrógeno de 1.406 a 4.218 kilogramos por centímetro cuadrado en presencia de un catalizador de hidrogenación de paladio. Es satisfactorio un período de tiempo de hidrogenación de 4 a 10 horas. El uso de un gran exceso del compuesto de carbonilo, es decir, 200 por ciento o más, resulta ventajosamente en altos rendimientos del producto para a través de un período de tiempo de reacción de cinco horas o menos. Después de la remoción del catalizador, el producto se aísla mediante evaporación del solvente y ya sea destilando el residuo o cristalizando el último a partir de un solvente apropiado.

La reacción de un aldehído que tiene el contenido de carbono apropiado con 4-aminopiridina en presencia de ácido fórmico a temperaturas elevadas, proporciona también las 4-(R-amino)piridinas.

Las 4-(R-amino)piridinas pueden también obtenerse mediante acilación de la 4-aminopiridina con un haluro de acilo que tiene el contenido de carbono apropiado, seguido por reducción de la amida resultante. La acilación se lleva a cabo de acuerdo con los métodos reconocidos en el ramo, por ejemplo

haciendo reaccionar la 4-amino-piridina con un haluro de acilo en un solvente inerte tal como dicloruro de metileno o cloroformo, en presencia de un aceptor de ácido tal como trietilamina. La amida producida de esta manera se reduce luego con un hidruro de metal complejo tal como hidruro de litio, en un solvente apropiado tal como éter de tetrahidrofurano o dioxano y el producto de amina se aísla de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Los alcanos disubstituidos que tienen la fórmula IV que se usan también como materiales de partida, por lo general son compuestos conocidos, o si son específicamente nuevos, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos usados para preparar los compuestos conocidos.

Los xilenos alfa, alfa'-disubstituidos que tienen la fórmula III usados también como materiales de partida, por lo general son compuestos conocidos o si son específicamente nuevos, pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos usados para preparar los compuestos conocidos.

Por lo tanto, un ácido ftálico, isoftálico o teraftálico sustituido con cloro o metilo apropiado, o un éster se reduce en el xileno-alfa, alfa'-diol correspondiente, con un hidruro de metal por ejemplo hidruro de aluminio de litio, en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano, éter o dioxano. El xileno-alfa, alfa'-diol producido de esta manera se convierte luego en un alfa, alfa', dihaloxileno, por ejemplo mediante reacción con

bromuro de hidrógeno, tribromuro de fósforo, oxocloruro de fósforo, cloruro de tionilo, o yoduro de potasio y el ácido ortofosfórico de conformidad con los métodos reconocidos en el ramo. Alternativamente, el xileno-alfa,alfa'-diol puede convertirse en un éster de sulfonato mediante reacción con cloruro de metanetan-, benceno- o p-toluenesulfonilo en presencia de un acceptor de ácido tal como piridina, de conformidad con los procedimientos bien conocidos.

Como se describirá más completamente a continuación, los compuestos que tienen las fórmulas I y II exhibieron actividad antimicrobiana in vitro contra varias especies de microorganismos entre los cuales se incluyen bacterias tanto gram positivas como gram negativas, varias especies de hongos y virus de Herpes. Los compuestos por lo tanto, son indicados para usarse como agentes antimicrobianos o antisépticos que pueden aplicarse ópticamente para efectuar la desgerminación de la piel humana y otros tejidos y para higienizar y desinfectar superficies inanimadas. De esta manera, los compuestos pueden utilizarse en soluciones antisépticas tópicas para el tratamiento de heridas, en agentes de limpieza antibacterianos tales como cepillos de restregar manos quirúrgicas, preparaciones de la piel pre-operativas del paciente, jabones y champús, o en limpiadores domésticos o industriales, desinfectantes y recubrimientos protectores tales como pinturas, barnices y ceras. Los compuestos están adaptados para las utilidades anteriormente indicadas combinando los

mismos con diluyentes o portadores convencionales, surfactantes catiónicos, anfiónicos o no iónicos compatibles, agentes de estabilización, perfumes y agentes colorantes y se aplican a una superficie que va a desinfectarse, mediante métodos convencionales tales como restregado con cepillo, rociadora, inmersión y semejantes.

Para usarse como agentes limpiadores de la piel, los compuestos de bis- $\overline{4}$ -(*R*-amino)-1-piridinio $\overline{7}$ pueden prepararse como líquidos, o, si se desea, las formulaciones líquidas pueden espesarse mediante ciertos aditivos para formar un gel o una pasta o moldearse en una barra de acuerdo con los métodos conocidos en el ramo. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse con cualquier surfactante farmacéuticamente aceptable, compatible, de preferencia un surfactante no iónico, tal como copolímeros de polioxietileno-polióxipropileno que se describe en la Patente Norteamericana Número 3,859,140, óxidos de amina tales como óxido de dietilamina de estearilo que se describen en la Patente Norteamericana Número 3,236,145 y semejantes, o con mezclas de estos. Las formulaciones además pueden contener diluyentes farmacéuticamente aceptables tales como agua, alcoholes inferiores y semejantes, ácidos, bases, o agentes de estabilización a fin de mantener un pH de 4.0 a 7.5, y, opcionalmente perfumes y agentes colorantes. Los compuestos de bis- $\overline{4}$ -(*R*-amino)-1-piridinio $\overline{7}$ por lo general están presentes en estas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0.5 a 2.0 por ciento en peso, de pre-

ferencia de 1.0 por ciento en peso.

Cuando se preparan como una tintura, los compuestos de bis- $\overline{4-(R-amino)-1-piridinil}$ pueden formularse con agua, una alcoholona inferior, v. gr., acetona, y un alcohol inferior tal como etanol. Si se desea, la tintura puede teñirse con un agente colorante. El ingrediente activo por lo general está presente en una concentración de aproximadamente 0.05 a 1.0 por ciento (en peso/volumen) de preferencia de 0.1 por ciento (en peso/volumen).

Alternativamente, los compuestos pueden formularse en vehículos farmacéuticos apropiados, para tratar infecciones bacterianas, fungosas y de virus de Herpes, por ejemplo como lociones, ungüentos o cremas incorporando los mismos en bases convencionales en loción, ungüento o crema, tales como alcoholes de alquil-poliéster, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo y semejantes, o como polvos incorporando los mismos en bases de polvo convencionales tales como almidón, talco y semejantes, o como jaleas incorporando los mismos en bases de jalea convencionales tales como glicerol y tragacanto. Pueden también formularse para usarse como rociaduras de aerosol o espumas.

Cuando se usan para higienizar y desinfectar superficies inanimadas, los compuestos pueden formularse con detergentes y aditivos conocidos tales como fosfato de trisodio, bórax y semejantes. Los compuestos de bis- $\overline{4-(R-amino)-1-piridinil}$ por lo general están presentes en estas formulaciones en una

concentración hasta de aproximadamente 10 por ciento en peso.

Como se ha descrito en detalle a continuación, ciertos de los compuestos de la fórmula I son efectivos para impedir la formación de placas dentales. Cuando se destinan para este uso, los compuestos pueden aplicarse convenientemente en los dientes en la forma de un enjuague bucal o un dentífrico. Los compuestos pueden revolverse con ingredientes convencionales que se usan en formulaciones de enjuague bucal, o dentífrico por ejemplo agua, alcohol, glicerina, agentes de estabilización, posadores, de sabores y colorantes. Estas formulaciones pueden también contener opcionalmente otros ingredientes bien conocidos especialmente aquellos que son efectivos para reducir el potencial para manchar los dientes tales como agentes contra cálculos que se describen en la Patente Norteamericana Número 3,934,002, expedida el 20 de enero de 1976, por ejemplo fenolantifonato de zinc, 8-hidroxiquinolina, 1-hidroxi-1,1-difosfonato de etano de sodio, etc. y los compuestos de carboxilato de amino que se dan a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,937,807, expedida el 10 de febrero de 1976, por ejemplo, ácido nitrilotriácetico, ácido 2-hidroxi-etilnitrilotriácetico o sales solubles en agua de los mismos. El bis-4-(R-amino)-1-piridinio⁺alcano usualmente está presente en estas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0.005 a .05 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente 0.01 por ciento en peso.

Desde luego se apreciará que los vehículos, diluyentes, portadores y aditivos que se incluyen en las formulaciones anteriormente descritas, son compatibles con el ingrediente activo, es decir, la eficacia antibacteriana, antifúngica y virucida de los compuestos de bis- $\overline{4-(R-amino)-1-piridinio}$ no se invalida mediante los efectos asignables a la naturaleza del vehículo, el diluyente, el portador u otro aditivo.

Las estructuras moleculares de los compuestos de la invención se asignaron sobre la base de estudio de sus espectros infrarrojos de resonancia magnética nuclear, y se confirmaron correspondiendo a los valores calculado y encontrado para los análisis elementales para los elementos.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin, quedar sin embargo, limitado a los mismos.

Ejemplo 1

A. Una mezcla que contiene 130 gramos (0.67 moles) de hidrocloreto de 4-bromopiridina y 152 gramos (1.0 mol) de hidrocloreto de *n*-heptilamina se calentó en un baño de aceite. Cuando la temperatura del baño llegó a 180° a 185°C., la mezcla de reacción comenzó a fundirse y se comenzó la agitación. A temperatura de 190 a 195°C. se completó la fusión y la mezcla líquida se agitó y se calentó a temperatura de 210° a 220°C. durante 2.5 horas. La mezcla de reacción, luego se enfrió a temperatura

ambiente y el sólido resultante se disolvió en agua, se hizo alcalino con hidróxido de sodio acuoso al 33 por ciento y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite viscoso resultante se diluyó con una pequeña cantidad de *n*-hexano y se enfrió para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al aire para proporcionar 86.6 gramos de 4-(heptilamino)-piridina, de temperatura de fusión de 49° a 51°C.

B. Alternativamente, se preparó la 4-(heptilamino)piridina de la siguiente manera: Una mezcla que contiene 229 gramos (1.0 mol) de hidrócloruro de cloruro de *N*-(4-piridil)piridinio y 228 gramos (1.5 moles) de hidrócloruro de *n*-heptilamina se calentó durante 2 horas con agitación en un baño de aceite a una temperatura de baño de 215°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de 80°C, se diluyó con hielo y agua, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso al 33 por ciento y se extrajo sucesivamente con éter y cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite viscoso residual se disolvió en éter y la solución etérea se lavó con agua. El agua de lavada acuosa se contraextrajo con cloroformo y los extractos de cloroformo se combinaron con la solución etérea. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y

se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El enfriamiento del aceite residual a temperatura de -78°C . dió por resultado la solidificación parcial. El semi-sólido se diluyó con una cantidad pequeña de éter y se filtró. El sólido obtenido de esta manera, se disolvió en una mezcla de acetnitrilo y cloroformo, y la solución resultante se trató con carbón decolorante, se filtró y el material filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El semi-sólido resultante se diluyó con una cantidad pequeña de éter y se enfrió. El sólido producido de esta manera se recogió mediante filtración y se lavó con un pequeño volumen de éter frío para proporcionar, después de secarse, 34.6 gramos de 4-(heptilamino)piridina, de temperatura de fusión de 50° a 52°C .

C. La 4-(heptilamino)piridina se preparó también hidrogenando una mezcla que contiene 4-aminopiridina y heptaldehído de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 10B que se da a continuación.

D. A una solución caliente agitada que contiene 10.0 gramos (0.052 moles) de 4-(heptilamino)piridina en 40 mililitros de acetnitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 9.3 gramos (0.026 moles) de 1,14-dibromotetradecano en 230 mililitros de acetnitrilo, y la mezcla resultante se calentó durante 20 horas a reflujo. El producto que se precipitó al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se recogió mediante

filtración, se lavó con acetonitrilo frío y se secó proporcionando 13.9 gramos de dibromuro de 1,14-bis- $\bar{4}$ -(heptilamino)-1-piridinio/ tetradecano, de temperatura de fusión de 88° a 90°C.

Ejemplo 2

Una solución que contiene 5.0 gramos de dibromuro de 1,14-bis- $\bar{4}$ -(heptilamino)-1-piridinio/ tetradecano en 5.0 mililitros de metanol se añadió a la parte superior de una columna de 7.62 centímetros de diámetro que contiene 500 mililitros de resina de intercambio de anión es sintética en forma de cloruro (vendida por Rohm and Haas bajo el nombre comercial Amberlite IRA 400) empacada en metanol y que se eluyó con cinco porciones de 125 mililitros de metanol. El eluato combinado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el aceite residual se redisolvió en metanol, se trató con carbón decolorante y se evaporó hasta sequedad. El sólido residual se trituró con éter que contenía unas cuantas gotas de acetonitrilo, se recogió mediante filtración y se secó sobre pentóxido de fósforo al vacío para proporcionar 3.94 gramos de dicloruro de 1,14-bis- $\bar{4}$ -(heptilamino)-1-piridinio/ tetradecano de temperatura de fusión de 113° a 116°C.

Ejemplo 3

Una suspensión agitada que contiene 11.54 gramos (0.06

molas) de 4-(heptilamino)piridina en 75 mililitros de acetonitrilo se calentó a reflujo hasta que se formó una solución homogénea cristalina. A la solución cristalina se añadió luego por gotas una solución caliente que contiene 9.84 gramos (0.03 molas) de 1,12-dibromododecano en 75 mililitros de acetonitrilo. Cuando se completó la adición, se continuó el calentamiento a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido residual se formó en una suspensión espesa en éter, se recogió mediante filtración y se secó durante 48 horas al vacío a temperatura de 60°C. para proporcionar 21.1 gramos de dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(heptilamino)-1-piridinil}^{\overline{\text{7}}}$ dodecano a temperatura de fusión de 101° a 103°C.

Ejemplo 4

A. Una solución que contiene 6.6 gramos de dibromuro de 1,12-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(heptilamino)-1-piridinil}^{\overline{\text{7}}}$ dodecano en 25 mililitros de metanol se añadió a la parte superior de una columna de 7.62 centímetros de diámetro empacada con 1 litro de resina de intercambio de anión sintética en forma de cloruro (vendida por Rohm and Haas bajo el nombre comercial Amberlite IRA 400) en metanol y se eluyó lentamente con porciones de 100 mililitros de metanol hasta que se habían recogido 700 mililitros del eluato. El eluato combinado se evaporó hasta sequedad bajo

presión reducida a temperatura menor de 25°C. La goma residual se trituró repetidamente con una mezcla de 6 a 1 de éter y acetonitrilo y se secó al vacío para proporcionar 5.0 gramos de dicloruro de 1,12-bis- $\overline{4}$ -(heptilamino)-1-piridinio/ $\overline{dodecano}$ de temperatura de fusión de 109° a 112°C.

B. Alternativamente, una mezcla que contiene 76.8 gramos (0.4 moles) de 4-(heptilamino)piridina y 47.8 gramos (0.2 moles) de 1,12-diclorododecano se calentó durante 4 horas a temperatura de 120° a 130°C. Después de enfriamiento leve, se añadieron 300 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó a temperatura de baño de vapor para efectuar la disolución completa y luego se almacenó en un refrigerador durante la noche. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo frío y éter, y el producto higroscópico inmediatamente se secó al vacío para proporcionar 112 gramos de dicloruro de 1,12-bis- $\overline{4}$ -(heptilamino)-1-piridinio/ $\overline{dodecano}$, a temperatura de fusión de 112° a 115°C.

Ejemplo 5

A. Una mezcla que contiene 100.0 gramos (0.51 moles) de hidrocloreto de 4-bromopiridina y 110 gramos (0.8 moles) de hidrocloreto de n-hexilamina se calentó en un baño de aceite. Cuando la temperatura del baño llegó a 175° - 180°C. la mezcla de reacción comenzó a fundirse y se inició la agi-

tación. La temperatura del baño luego se elevó hasta 227°C. y la agitación continuó durante 3.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en agua caliente, la solución resultante se enfrió con hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso diluido y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter y se enfrió. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter frío. La evaporación del producto filtrado proporcionó una segunda cosecha del sólido. Las cosechas se combinaron, se disolvieron en cloroformo, se trataron con carbón decolorante y se filtraron. El producto filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter frío. El producto obtenido de esta manera se recogió mediante filtración, se lavó con éter frío y se secó para proporcionar 63.6 gramos de 4-(hexilamino)piridina de temperatura de fusión de 66° a 68°C. La evaporación del producto filtrado proporcionó 7.0 gramos adicionales de temperatura de fusión de 65° a 67°C.

B. Alternativamente se preparó 4-(hexilamino)piridina de la siguiente manera. Una mezcla que contiene 229 gramos (1 mol) de hidrocloreto de cloruro de N-(4-piridil)piridinio y 207 gramos (1.5 moles) de hidrocloreto de g-hexilamina se agitó y se calentó durante 1.75 horas a temperatura de 175° a

185°C. La reacción se enfrió y se diluyó con 750 mililitros de hielo y agua. La solución resultante se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso al 35 por ciento y después de diluirse adicionalmente con 1 litro de agua se extrajo con éter seguido por diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristalizó de éter, se redisolvió en cloroformo, y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se trituró con una mezcla de éter y acetonitrilo. El sólido obtenido de esta manera de nuevo se disolvió en cloroformo y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter frío para proporcionar 71.0 gramos de 4-(hexilamino)piridina, de temperatura de fusión de 68° a 70°C.

C. A una solución caliente agitada que contiene 10.7 gramos (0.06 moles) de 4-(hexilamino)piridina en 50 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 10.7 gramos (0.03 moles) de 1,14-dibromotetradecano en 250 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 22 horas a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó luego hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido residual se disolvió

en acetonitrilo y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el aceite resultante se cristalizó de acetonitrilo. El producto se recogió mediante filtración y se secó durante 48 horas a temperatura de 70°C./0.1 milímetro para proporcionar 13.4 gramos de dicloruro de 1,14-bis- \int 4-(hexilamino)-1-piridinil \int tetradecano, de temperatura de fusión de 91° a 93°C.

Ejemplo 6

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos de dibromuro de 1,14-bis- \int 4-(hexilamino)-1-piridinil \int tetradecano, se obtuvieron 4.33 gramos del dicloruro correspondiente de temperatura de fusión de 94° a 95°C.

Ejemplo 7

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 5C, pero empleando 10.7 gramos (0.06 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 9.85 gramos (0.03 moles) de 1,12-dibromododecano se obtuvieron 17.6 gramos de dibromuro de 1,12-bis- \int 4-(hexilamino)-1-piridinil \int dodecano, de temperatura de fusión de 122° a 124°C.

Ejemplo 8

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos de dicloruro de 1,12-bis- $\overline{4}$ -(hexilamina)-1-piridinio/dodecano se obtuvieron 3.69 gramos de dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 86° a 88°C.

Ejemplo 9

A. Una mezcla que contiene 183.3 gramos (0.8 moles) de hidrocloreto de cloruro de N-(4-piridil)piridinio y 162 gramos (0.98 moles) de hidrocloreto de β -octilamina se calentó en un baño de aceite hasta una temperatura de baño de 225° a 230°C. (temperatura interna de 188°C.) y el líquido resultante se agitó a esa temperatura durante 2.5 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura de 70°C. se diluyó con 1 litro de hielo y agua, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso al 35 por ciento y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se trataron con carbón decolorante y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El aceite resultante se enfrió a temperatura de -78°C. El residuo que se formó se trituró con éter y el sólido obtenido de esta manera se recogió mediante filtración, se lavó con éter frío y se secó. El producto filtrado proporcionó la

segunda cosecha de 10 gramos. Las cosechas se combinaron, se disolvieron en cloroformo, y después de tratarse con carbón decolorante y filtración (que se repitió en 3 veces), la solución de cloroformo se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter, se enfrió, se recogió mediante filtración y se lavó con éter-hexano frío para proporcionar 63.3 gramos de 4-(octilamino)piridina, casi incolora de temperatura de fusión de 62° a 63°C.

B. Alternativamente, se preparó la 4-(octilamino)piridina de la siguiente manera: Una mezcla que contiene 94 gramos (1 mol) de 4-aminopiridina, 384 gramos (3 moles) de octaldehído 7 gramos de un catalizador de hidrogenación de paladio sobre carbón al 10 por ciento y una cantidad suficiente de etanol absoluto para proporcionar un volumen total de 1.2 litros, se hidrogenó durante 4.5 horas a temperatura de 70° a 90°C. bajo una presión de hidrógeno inicial de 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado. Después de enfriar la mezcla el catalizador de hidrogenación se removió mediante filtración y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual cristalizó al reposar y el producto sólido se trituró con hexano, se recogió por filtración se lavó con hexano fresco y se secó a temperatura de 40°C. al vacío para proporcionar 182 gramos de 4-(octilamino)piridina, a temperatura de fusión de 70° a 73°C.

C. A una solución caliente agitada que contiene 10.0 gramos (0.049 moles) de 4-(octilamino)piridina en 150 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 7.4 gramos (0.0245 moles) de 1,10-dibromodecano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 18 horas a reflujo. Después de enfriarse y agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se sacó durante 48 horas a temperatura de 85°C. para proporcionar 15.6 gramos de dibromuro de 1,10-bis- γ -4-(octilamino)-1-piridinio/decano de temperatura de fusión de 163° a 164°C.

Ejemplo 10

A. Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos de dibromuro de 1,10-bis- γ -4-(octilamino)-1-piridinio/decano se obtuvieron 4.31 gramos del dicloruro correspondiente de temperatura de fusión de 213° a 214°C.

B. Alternativamente, una mezcla que contiene 61.8 gramos de 4-(octilamino)piridina y 31.5 gramos de 1,10-diclorodecano se agitó y se calentó ligeramente a temperatura de 120°C. La fuente de calentamiento se renovó a temperatura de la reacción ahora exotérmica continuó elevándose hasta 180°C. Tan pronto

como la mezcla de reacción comenzó a cristalizarse, se añadieron rápidamente 250 mililitros de N,N-dimetilformamida y la mezcla resultante se calentó para proporcionar una solución homogénea cristalina y luego se enfrió a temperatura de 0°C. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó durante 24 horas al vacío a temperatura de 60°C. para proporcionar, 73 gramos de dicloruro de 1,10-bis- \lceil 4-(octilamino)-1-piridinil \rceil éctano de temperatura de fusión de 215° a 217°C.

Ejemplo 11

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero empleando 11.1 gramos (0.054 moles) de 4-(octilamino)piridina y 7.34 gramos (0.027 moles) de 1,8-dibromooctano, y calentando la mezcla de reacción durante 6 horas a reflujo, se obtuvieron 15.6 gramos de dibromuro de 1,8-bis- \lceil 4-(octilamino)-1-piridinil \rceil octano, de temperatura de fusión de 174° a 175°C.

Ejemplo 12

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos de dibromuro de 1,8-bis- \lceil 4-(octilamino)-1-piridinil \rceil octano se obtuvieron 4.30

gramos del dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 210° a 211°C.

Ejemplo 11

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 90, pero empleando 11.1 gramos (0.054 moles) de 4-(octilamino)piridina y 6.6 gramos (0.027 moles) de 1,6-dibromo-hexano y calentando la mezcla de reacción de 9 horas a reflujo, se obtuvieron 15.1 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio/hexano, de temperatura de fusión de 136° a 138°C

Ejemplo 14

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\overline{\text{4}}$ -(octilamino)-1-piridinio/hexano, se obtuvieron 4.23 gramos del dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 189° a 191°C.

Ejemplo 15

A una solución caliente agitada que contiene 2.06 gramos (0.01 mol) de 4-(octilamino)piridina en 15 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 1.37

gramos (0.005 moles) de dimetansulfonato de 1,6-hexanediol., en 10 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó a refluxo durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y la goma residual se trituró con éter para proporcionar un sólido higroscópico incoloro. Este producto se redisolvió en una mezcla de etanol, benceno y acetonitrilo y la solución resultante se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter y el sólido blanco resultante se recogió rápidamente mediante filtración, se lavó con éter anhidro, y se secó durante 72 horas, a temperatura de 28°C./0.1 milímetro, para proporcionar 2.65 gramos de dimetansulfonato de 1,6-bis- $\overline{\text{Z}}^4$ -(octilamino)-1-piridinil $\overline{\text{Z}}^2$ /hexano como un sólido blanco parafinoso.

Ejemplo 16

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero empleando 14.24 gramos (0.08 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 5.64 gramos (0.04 moles) de 1,4-dibromobutano se obtuvieron, después de la trituración del producto crudo con una mezcla de acetonitrilo y acetona, 20.45 gramos de dibromuro de 1,4-bis- $\overline{\text{Z}}^4$ -(hexilamino)-1-piridinil $\overline{\text{Z}}^2$ /butano, de temperatura de fusión de 199° a 201°C.

Ejemplo 17

Seguindo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C pero empleando 10.7 gramos (0.06 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 7.32 gramos (0.03 moles) de 1,6-dibromohexano, se obtuvieron, después de la trituración del producto crudo con una mezcla de éter, acetonitrilo y acetona, 14.90 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\overline{4}$ -(hexilamino)-1-piridinio/hexano a temperatura de fusión de 178° a 179°C.

Ejemplo 18

Seguindo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero empleando 10.7 gramos (0.06 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 7.7 gramos (0.03 moles) de 1,7-dibromheptano se obtuvieron después de la trituración del producto crudo con una mezcla de acetonitrilo y acetona 16.4 gramos de dibromuro de 1,7-bis- $\overline{4}$ -(hexilamino)-1-piridinio/heptano de temperatura de fusión de 157° a 158°C.

Ejemplo 19

Seguindo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero usando 10.7 gramos (0.06 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 8.6 gramos (0.03 moles) de 1,9-dibromononano, se obtuvieron 17.15 gramos de dibromuro de 1,9-bis- $\overline{4}$ -(hexilamino)-1-piridinio/nonano, temperatura de fusión de 114° a 115°C.

Ejemplo 20

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero empleando 15.4 gramos (0.08 moles) de 4-(heptilamino)piridina y 8.64 gramos (0.04 moles) de 1,4-dibromobutano se obtuvieron 23.1 gramos de dibromuro de 1,4-bis- $\overline{\text{[4-(heptilamino)-1-piridinio]}}$ butano, de temperatura de fusión de 229° a 230°C.

Ejemplo 21

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C pero empleando 10.0 gramos (0.052 moles) de 4-(heptilamino)piridina y 6.7 gramos (0.026 moles) de 1,7-dibromooheptano se obtuvieron 14.05 gramos de dibromuro de 1,7-bis- $\overline{\text{[4-(heptilamino)-1-piridinio]}}$ heptano, de temperatura de fusión de 142° a 143°C.

Ejemplo 22

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero empleando 11.6 gramos (0.06 moles) de 4-(heptilamino)piridina y 8.2 gramos (0.03 moles) de 1,8-dibromooctano se obtuvieron, después de recristalización de acetoni-trilo y éter, 18.6 gramos de dibromuro de 1,8-bis- $\overline{\text{[4-(heptilamino)}}$

-1-piridinio/4-octano, de temperatura de fusión de 161° a 162°C.

Ejemplo 21

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos (0.0076 moles) de dibromuro de 1,8-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/4-octano, se obtuvieron 4.1 gramos del dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 206° a 208°C.

Ejemplo 24

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 9C, pero empleando 15.4 gramos (0.08 moles) de 4-(heptilamino)piridina y 11.44 gramos de 1,9-dibromononano, se obtuvieron 21.3 gramos de dibromuro de 1,9-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/4-nonano, de temperatura de fusión de 115° a 116°C.

Ejemplo 25

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos (0.0075 moles) de dibromuro de 1,9-bis- $\overline{\text{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/4-nonano, se obtuvieron 4.2 gramos del dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 154° a 155°C.

Ejemplo 26

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 90, pero empleando 15.4 gramos (0.08 moles) de 4-(heptilamino)piridina y 12.0 gramos (0.04 moles) de 1,10-dibromodecano se obtuvieron 25.7 gramos de dibromuro de 1,10-bis-4-(heptilamino)-1-piridinio/decano, de temperatura de fusión de 163° a 165°C.

Ejemplo 27

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos (0.0073 moles) de dibromuro de 1,10-bis-4-(heptilamino)-1-piridinio/decano, se obtuvieron 4.35 gramos del dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 207° a 210°C.

Ejemplo 28

A una suspensión espesa agitada de 30 mililitros de resina de intercambio de iones sintética en forma de hidróxido (vendida por Rohm and Haas bajo el nombre comercial Amberlite IRA 400) en 150 mililitros de agua, se añadió por gotas ácido fluorhídrico acuoso al 48 por ciento, hasta que la mezcla era acídica. Después de agitarse durante 0.5 horas adicionales, la suspensión espesa se vació en una columna. La columna se escurrió y el residuo se lavó con una solución que contenía 15 mililitros de áci-

de fluorhídrico acuoso al 48 por ciento en 185 mililitros de agua destilada. La resina luego se lavó con agua destilada hasta que el eluato era débilmente ácido, y luego se lavó sucesivamente con metanol acuoso al 20 por ciento, al 40 por ciento y al 50 por ciento, y finalmente con metanol absoluto hasta que el eluato era neutral. En la parte superior de esta columna de la resina de intercambio de iones, ahora en forma de fluoruro, se añadió una solución que contiene 0.25 gramos (0.000365 moles) de dibromuro de 1,10-bis- $\sqrt{4}$ -heptilamino)-1-piridinio $\sqrt{7}$ decamo en un mililitro de metanol. Se recogieron cinco fracciones de 15 mililitros cada una. Las primeras tres fracciones se combinaron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso se disolvió en una mezcla de tolueno y etanol y la solución resultante se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se redisolvió en una mezcla de benceno y acetona y la solución se concentró hasta un pequeño volumen. El sólido que se separó se recogió mediante filtración y se secó durante 24 horas a temperatura de 24°C./0.1 milímetro para proporcionar 0.11 gramos de difluoruro de 1,10-bis- $\sqrt{4}$ -(heptilamino)-1-piridinio $\sqrt{7}$ decamo impuro, de temperatura de fusión de 85° a 90°C.

Ejemplo 23

A. Una mezcla sólida que contiene 115 gramos (0.5 moles)

de hidrocloreto de cloruro de N-(4-piridil)piridinio y 119 gramos (0.66 moles) de hidrocloreto de p-nocilamina se calentó en un baño de aceite hasta una temperatura de baño de 220°C. (temperatura interna de 190° a 194°C.) y el líquido resultante se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura de 80°C. se diluyó con 1.2 litros de hielo y agua, se hizo alcalina con hidróxido de sodio nuevo al 35 por ciento y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se trataron con carbón decolorante, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite viscoso residual se enfrió a temperatura de -78°C. y se trituró con éter. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con éter frío. El producto filtrado proporcionó una segunda cosecha del sólido. Las cosechas combinadas se redisolviéron en cloroformo y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. Esto se repitió una vez más y el producto filtrado se evaporó luego hasta sequedad bajo presión reducida. El semi-sólido residual, se trituró con éter y se enfrió para proporcionar un sólido casi incoloro que se recogió mediante filtración, se lavó con éter frío y se secó. El sólido se absorbió en cloroformo y la solución resultante se trató con carbón decolorante, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El enfriamiento del semi-sólido obtenido de esta manera, y la trituración con éter proporcionaron un sólido incoloro que se reco-

gió mediante filtración, se lavó con éter frío se secó para proporcionar 51.7 gramos de 4-(nonilamino)piridina de temperatura de fusión de 59° a 60°C. El producto filtrado proporcionó una segunda cosecha de 11.6 gramos, de temperatura de fusión de 55° a 57°C.

B. Alternativamente, se preparó la 4-(nonilamino)piridina de la siguiente manera: Una mezcla que contiene 39.5 gramos (0.42 moles) de 4-aminopiridina, 175 gramos (1.24 moles) de aldehído de nonilo, 5.0 gramos de un catalizador de hidrogenación de paladio sobre carbón al 10 por ciento y una cantidad suficiente de tamaño absoluto para proporcionar un volumen total de 600 mililitros, se calentó y se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno inicial de 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado hasta que cesó la absorción del hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual luego se destiló al vacío para remover cualquier alcohol de nonino que se hubiera producido. Se recogió y se separó una fracción que hervía a temperatura de 63° a 64°C./4.5 milímetros. El residuo se trituró con éter y se enfrió a temperatura de -78°C.. El sólido que se precipitó se recogió mediante filtración y se lavó con éter frío. Este producto se disolvió en cloroformo la solución resultante se trató con carbón decolorante, se filtró y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se

trituro con éter y se enfrió a temperatura de -78°C . El sólido obtenido de esta manera se recogió mediante filtración, se lavó con éter frío y se secó al aire para proporcionar 27.0 gramos de 4-(nonilamino)piridina, de temperatura de fusión de 57° a 59°C .

C. Una suspensión agitada de 11.0 gramos (0.05 moles) de 4-(nonilamino)piridina en 150 mililitros de acetonitrilo se calentó hasta que se obtuvo una solución homogénea cristalina. A esta solución cristalina se añadió por gotas una solución que contiene 6.8 gramos (0.025 moles) de 1,8-dibromooctano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 19 horas a reflujo durante cuyo período de tiempo se precipitó un sólido desde la solución. Después de enfriarse, el sólido se recogió mediante filtración, se redisolvió en metanol, la solución resultante se trató con carbón decolorante, se filtró y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. La trituración del aceite residual con éter que contiene una pequeña cantidad de acetonitrilo produjo un sólido cristalino incoloro que se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 15.5 gramos del dibromo de 1,8-bis- $\bar{\text{L}}$ 4-(nonilamino)-1-piridinil $\bar{\text{L}}$ octano de temperatura de fusión de 178° a 179°C .

Ejemplo 30

siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito

en el Ejemplo 29C, pero empleando 3.54 gramos (0.025 moles) de 4-(propilamino)piridina y 3.90 gramos (0.013 moles) de 1,10-dibromodecano se obtuvieron 5.19 gramos de dibromuro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}$ -(propilamino)-1-piridinio $\overline{\text{decano}}$ a temperatura de fusión de 206° a 207°C.

Ejemplo 31

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 14.24 gramos (0.08 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 9.20 gramos (0.04 moles) de 1,5-dibromopentano se obtuvieron, después de la recristalización de acetnitrilo y acetona, 12.3 gramos de dibromuro de 1,5-bis- $\overline{\text{4}}$ -(hexilamino)-1-piridinio $\overline{\text{pentano}}$, temperatura de fusión de 155° a 156°C.

Ejemplo 32

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 10.7 gramos (0.06 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 8.2 gramos (0.03 moles) de 1,8-dibromooctano se obtuvieron 16.3 gramos de dibromuro de 1,8-bis- $\overline{\text{4}}$ -(hexilamino)-1-piridinio $\overline{\text{octano}}$ a temperatura de fusión de 180° a 181°C.

Ejemplo 33

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 12.5 gramos (0.07 moles) de 4-(hexilamino)piridino y 10.5 gramos (0.035 moles) de 1,10-dibromodecano, se obtuvieron 16.0 gramos de dibromuro de 1,10-bis- $\overline{\Delta}$ 4-(hexilamino)-1-piridinio/decano, temperatura de fusión de 148° a 149°C.

Ejemplo 34

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 8.2 gramos (0.038 moles) de 1,4-dibromobutano, se obtuvieron 18.2 gramos de dibromuro de 1,4-bis- $\overline{\Delta}$ 4-(ciclohexilamino)-1-piridinio/butano, de temperatura de fusión de 288° a 290°C.

Ejemplo 35

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 8.75 gramos (0.038 moles) de 1,5-dibromopentano se obtuvieron 13.0 gramos de dibromuro de 1,5-bis- $\overline{\Delta}$ 4-(ciclohexilamino)-1-piridinio/pentano, de temperatura de fusión de 255° a 256°C.

Ejemplo 16

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 9.3 gramos (0.038 moles) de 1,6-dibromohexano se obtuvieron 19.1 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\left[4\text{-(ciclohexilamino)-1-piridinio}\right]$ hexano, a temperatura de fusión de 307° a 308°C.

Ejemplo 17

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 9.8 gramos de (0.038 moles) de 1,7-dibromoheptano se obtuvieron 2.01 gramos de dibromuro de 1,7-bis- $\left[4\text{-(ciclohexilamino)-1-piridinio}\right]$ heptano de temperatura de fusión de 311° a 313°C.

Ejemplo 18

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 10.34 gramos (0.038 moles) de 1,8-dibromooctano, se obtuvieron 19.1 gramos de dibromuro de 1,8-bis- $\left[4\text{-(ciclohexilamino)-1-piridinio}\right]$ octano, de temperatura de fusión de 270° a 271°C.

Ejemplo 19

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 10.8 gramos (0.038 moles) de 1,3-dibromononano se obtuvieron 16.3 gramos de dibromuro de 1,3-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(ciclohexilamino)-1-piridinil}^{\overline{\text{9}}}$ nonano, temperatura de fusión de 149° a 151°C.

Ejemplo 40

8 Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 29C, pero empleando 13.4 gramos (0.076 moles) de 4-(ciclohexilamino)piridina y 11.4 gramos (0.038 moles) de 1,10-dibromodecano se obtuvieron 19.0 gramos de dibromuro de 1,10-bis- $\overline{\text{4}}\text{-(ciclohexilamino)-1-piridinil}^{\overline{\text{10}}}$ decano, de temperatura de fusión de 226° a 227°C.

Ejemplo 41

A. Una mezcla que contiene 298.0 gramos (1.33 moles) de hidrocloreuro de N-(4-piridil)piridinio y 322 gramos (2 moles) de hidrocloreuro de 2-otilhexilamina se calentó durante 2 horas, con agitación, en un baño de aceite a una temperatura de baño de 215°C. La mezcla se enfrió a temperatura de 60°C., se diluyó con 500 mililitros de agua y se mantuvo fría mediante la adición de hielo mientras que se hacía alcalina con hidróxido de sodio

acuoso al 35 por ciento . La mezcla alcalina se extrajo con éter y los extractos etéreos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El aceite residual se destiló bajo presión reducida para proporcionar 101.0 gramos de 4-(2-etilhexilamino)piridina de temperatura de ebullición de 1452 a 150°C./0.9 milímetros.

B. Alternativamente, se preparó la 4-(2-etilhexilamino)piridina de la siguiente manera:

A una solución agitada que contiene 800 gramos (8.4 moles) de 4-aminopiridina y 1500 mililitros de trietilamina en 6.4 litros de diclorometano se añadió a través de un período de 3 horas, una solución que contiene 1610 gramos (10.0 moles) de cloruro de 2-etilhexanilo en 1.6 litros de diclorometano. A través de la adición la temperatura se mantuvo a 15°C.. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó en un baño de vapor durante 2 horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción se lavó completamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro se trató con carbón decolorante y se filtró. La evaporación del producto filtrado proporcionó 1843 gramos de N-(4-piridil)-2-etilhexanamida.

A una mezcla que contiene 100 gramos (2.63 moles) de hidruro de aluminio de litio en 2 litros de tetrahidrofurano se añadió a un régimen suficiente para mantener un reflujo leve, una solución que contiene 570 gramos (2.62 moles) de N-(4-piridil)-2-etilhexanamida en 4 litros de tetrahidrofurano. Cuando

se completó la adición (aproximadamente 3 horas) la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriarse, la mezcla se trató sucesivamente con 100 mililitros de agua, 100 mililitros de hidróxido de sodio acuoso al 15 por ciento y 300 mililitros de agua. Los sólidos se removieron mediante filtración y el solvente se evaporó del producto filtrado bajo presión reducida. El aceite residual se combinó con el producto de una prueba duplicada y se destiló al vacío para proporcionar 837 gramos de 4-(2-etilhexilamino)piridina de temperatura de ebullición de 135° a 160°C./0.2 milímetros.

C. A una solución caliente agitada que contiene 10.3 gramos (0.05 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina en 50 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas a una solución que contiene 8.2 gramos (0.025 moles) de 1,12-dibromodecano en 170 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 20 horas a reflujo. Al enfriarse a temperatura de 0°C. se precipitó una primera cosecha del producto y se recogió mediante filtración. La evaporación del producto filtrado y la trituración del residuo con éter, proporcionó una segunda cosecha. Las cosechas combinadas se disolvieron en metanol, la solución resultante se trató con carbón decolorante, se filtró y el producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se enfrió y se trituró con éter para proporcionar un sólido levemente decolorado. La recristalización de acetonitrilo-

éter seguida por trituración del producto con éter, seguida por acetnitrilo proporcionó, después de secarse durante 72 horas al vacío a temperatura de 60°C., 14.7 gramos de dicloruro de 1,12-bis- $\bar{\text{L}}$ 4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio/dodecano, como gránulos incoloros de temperatura de fusión de 146 $\bar{\text{L}}$ a 147°C.

Ejemplo 42

A. Una mezcla que contiene 353.5 gramos (1.72 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 205 gramos (0.86 moles) de 1,12-diclorododecano se calentó a temperatura de 120°C. La fuente de calentamiento se removió y la temperatura de la reacción ahora exotérmica se continuó elevándose hasta 180° - 190°C. Cuando la temperatura disminuyó hasta 135°C. se añadió cuidadosamente un litro de acetnitrilo y la mezcla se calentó a refluxo para proporcionar una solución cristalina. La solución caliente de acetnitrilo se combinó con soluciones semejantes de dos otras pruebas, se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se enfrió y el producto precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetnitrilo frío. Dos recristalizaciones de acetnitrilo proporcionarán 970 gramos de dicloruro de 1,12-bis- $\bar{\text{L}}$ 4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio/dodecano, de temperatura de fusión de 168° a 171°C.

B. Alternativamente, siguiendo un procedimiento semejante

a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 3.0 gramos (0.00495 moles) de dibromuro de 1,12-bis- $\bar{\Delta}$ 4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio/dodecano se obtuvieron 2.0 gramos del dicloruro correspondiente de temperatura de fusión de 172° a 173°C.

Ejemplo 43

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 10.3 gramos (0.05 moles) de 4-(octilamino)piridina y 6.45 gramos (0.025 moles) de 1,7-dibromheptano se obtuvieron 14.85 gramos de dibromuro de 1,7-bis- $\bar{\Delta}$ 4-(octilamino)-1-piridinio/heptano, de temperatura de fusión de 129° a 131°C.

Ejemplo 44

A. Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero usando 11.1 gramos (0.054 moles) de 4-(octilamino)piridina y 7.72 gramos (0.027 moles) de 1,9-dibromnonano, se obtuvieron 17.0 gramos de dibromuro de 1,9-bis- $\bar{\Delta}$ 4-(octilamino)-1-piridinio/nonano, de temperatura de fusión de 117° a 119°C.

B. El dicloruro correspondiente que se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, tenía una temperatura de fusión de 161° a 162°C.

Ejemplo 45

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 10.3 gramos (0.05 moles) de 4-(octilamino)piridina y 8.2 gramos (0.025 moles) de 1,12-dibromododecano se obtuvieron 15.2 gramos de dibromuro de 1,12-bis- $\left[4\text{-(octilamino)-1-piridinio}\right]$ dodecano, a temperatura de fusión de 119° a 120°C.

Ejemplo 46

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero usando 5.8 gramos (0.028 moles) de 4-(octilamino)-piridina y 5.0 gramos (0.014 moles) de 1,14-dibromotetradecano, se obtuvieron 9.3 gramos de dibromuro de 1,14-bis- $\left[4\text{-(octilamino)-1-piridinio}\right]$ tetradecano, a temperatura de fusión de 113° a 115°C.

Ejemplo 47

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 11.0 gramos (0.05 moles) de 4-(nonilamino)-piridina y 6.1 gramos (0.025 moles) de 1,6-dibromohexano se obtuvieron 15.2 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\left[4\text{-(nonilamino)-1-piridinio}\right]$ hexano, de temperatura de fu-

ción de 152° a 154°C.

Ejemplo 48

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 4, pero empleando 6.5 gramos (0.0095 moles) de dibromuro de 1,6-bis- $\bar{\Delta}$ 4-(nonilamino)-1-piridinio/hexano, se obtuvieron 4.95 gramos del dicloruro correspondiente, de temperatura de fusión de 194° a 195°C.

Ejemplo 49

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 8.8 gramos (0.04 moles) de 4-(nonilamino)piridina, y 5.2 gramos (0.02 moles) de 1,7-dibromoheptano, se obtuvieron 12.2 gramos del dibromuro de 1,7-bis- $\bar{\Delta}$ 4-(nonilamino)-1-piridinio/heptano, de temperatura de fusión de 132° a 134°C.

Ejemplo 50

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 11.0 gramos (0.05 moles) de 4-(nonilamino)piridina y 7.15 gramos (0.025 moles) de 1,9-dibromononano, se obtuvieron 15.7 gramos de dibromuro de 1,9-bis- $\bar{\Delta}$ 4-

(nonilamino)-1-piridinio⁺nonano, de temperatura de fusión de 121° a 122°C.

Ejemplo 51

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 11.0 gramos (0.05 moles) de 4-(nonilamino)piridina y 7.5 gramos (0.025 moles) de 1,10-dibromodecano se obtuvieron 15.63 gramos de dibromuro de 1,10-bis-⁺4-(nonilamino)-1-piridinio⁺decano, de temperatura de fusión de 172° a 173°C.

Ejemplo 52

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 41C, pero empleando 10.12 gramos (0.046 moles) de 4-(nonilamino)piridina y 7.54 gramos (0.023 moles) de 1,12-dibromododecano se obtuvieron 16.4 gramos de dibromuro de 1,12-bis-⁺4-(nonilamino)-1-piridinio⁺dodecano a temperatura de fusión de 105° a 106°C.

Ejemplo 53

A una solución caliente agitada que contiene 12.4 gramos (0.06 moles) de 4-(2-stilhexilamino)piridina en 100 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas a una solución que contiene 6.9 gramos (0.03 moles) de 1,5-dibromopentano en 25 mililitros de acetonitrilo y la solución resultante se calentó durante 20 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó

con éter hasta que estuvo ligeramente turbio. El enfriamiento adicional y la agitación proporcionarían un producto precipitado sólido que se recogió mediante filtración y se lavó con una mezcla fría de acetonitrilo y éter. El sólido obtenido de esta manera se disolvió en etanol y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. La evaporación del producto filtrado proporcionó un aceite viscoso de color amarillo pálido que se cristalizó del acetonitrilo-éter. El sólido resultante, se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y éter frío y se secó durante 24 horas al vacío a temperatura de 90°C. para proporcionar 13.6 gramos del dibromuro de 1,5-bis- $\overline{\text{4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio}}$ /pentano, de temperatura de fusión de 150° a 151°C.

Ejemplo 54

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 53, pero empleando 12.4 gramos (0.05 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 7.32 gramos (0.03 moles) de 1,6-dibromohexano se obtuvieron 16.1 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\overline{\text{4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio}}$ /hexano, de temperatura de fusión de 208° a 209°C.

Ejemplo 55

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 53, pero empleando 12.4 gramos (0.06 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 7.75 gramos (0.03 moles) de 1,7-dibromheptano se obtuvieron 17.9 gramos de dibromuro de 1,7-bis-[4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio]heptano, de temperatura de fusión de 219° a 220°C.

Ejemplo 56

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 53, pero empleando 12.4 gramos (0.06 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 8.2 gramos (0.03 moles) de 1,8-dibromoctano se obtuvieron 15.9 gramos de dibromuro de 1,8-bis-[4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio]octano, de temperatura de 160° a 161°C.

Ejemplo 57

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 53, pero empleando 12.4 gramos (0.06 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 8.6 gramos (0.03 moles) de 1,9-dibromononano se obtuvieron 15.2 gramos de dibromuro de 1,9-bis-[4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio]nonano, de temperatura de fusión de 158° a 159°C.

Ejemplo 58

Seguindo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 53, pero empleando 12.4 gramos (0.06 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 9.0 gramos (0.03 moles) de 1,10-dibromodocano se obtuvieron 17.4 gramos de dibromo de 1,10-bis-4-(2-etilhexilamino)-1-piridinil/docano, a temperatura de fusión de 162° a 163°C.

Ejemplo 59a

Seguindo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 2, pero empleando 5.0 gramos de dibromo de 1,10-bis-4-(2-etilhexilamino)-1-piridinil/docano se obtuvieron 4.11 gramos del dicloruro correspondiente a temperatura de fusión de 191° a 192°C.

Ejemplo 60

A una solución caliente agitada que contiene 12.0 gramos (0.063 moles) de 4-(heptilamino)piridina en 100 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 7.4 gramos (0.032 moles) de 1,5-dibromopentano en 23 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 19 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se añadió gradualmente éter hasta que se precipitó un sólido incoloro. El sólido se recogió mediante filtración, se recrio-

talizó de acetonitrilo y éter y se secó durante 48 horas a temperatura de 90°C./1 milímetro. para proporcionar 15.9 gramos de dibromuro de 1,5-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/pentano, a temperatura de fusión de 153° a 154°C.

Ejemplo 61

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 60, usando 19.2 gramos (0.1 mol) de 4-(heptilamino)piridina y 12.2 gramos (0.05 moles) de 1,6-dibromohexano se obtuvieron 27.5 gramos del producto crudo. La recristalización de una muestra de 15 gramos de acetonitrilo y éter proporcionó 11.45 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/hexano, de temperatura de fusión de 149° a 150°C.

Ejemplo 62

A. Una suspensión de 24.0 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\bar{\bar{4}}$ -(heptilamino)-1-piridinio/hexano crudo en 500 mililitros de agua se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso de concentración 3N y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en metanol y la solución resultante se acidificó con metano y ácido sulfúrico y se vaporó hasta sequedad bajo

presión reducida. El residuo se redisolvió en metanol, se trató con carbón decolorante, se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío, dejando un residuo aceitoso que al triturarse con éter seguido por acetonitrilo proporcionó 18.2 gramos de un sólido gomoso. El sólido crudo se disolvió en agua y la solución resultante se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso al 35 por ciento y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró sucesivamente con éter y acetonitrilo, se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 16.3 gramos de un sólido de color canela, a temperatura de fusión de 105° a 108°C. El sólido obtenido de esta manera se disolvió en 100 mililitros de metanol y la solución resultante se acidificó con ácido metansulfónico. La evaporación hasta sequedad bajo presión reducida produjo un aceite viscoso que se absorbió en 20 mililitros de metanol y se trató en porciones con 150 mililitros de agua. La suspensión resultante se enfrió en hielo y el sólido suspendido se recogió mediante filtración y se lavó con agua fría. El sólido luego se formó en una suspensión espesa de acetona caliente, se enfrió, se recogió mediante filtración, se lavó con acetona fría y se secó durante 48 horas a temperatura de 95°C./1 milímetro para proporcionar 10.8 gramos de un sólido de color canela de temperatura de fusión de 163° a 165°C. Este producto proporcionó una prueba

de ión de cloruro positiva con nitrato de plata y el espectro de resonancia magnética nuclear del mismo indicó la ausencia del grupo de metansulfonato.

B. Una suspensión de 14.0 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\left[4\text{-(heptilamino)-1-piridinio}\right]$ hexano en 500 mililitros de agua se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso al 35 por ciento y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo sólido parcialmente sólido se disolvió en un litro de acetonitrilo- y benceno y la solución resultante se evaporó hasta sequedad al vacío. Este procedimiento se repitió tres veces. El residuo final se disolvió en 50 mililitros de acetonitrilo y la solución resultante se diluyó con 50 mililitros de benceno y se enfrió en hielo para proporcionar después de filtrarse y secarse, 5.3 gramos de un sólido de color canela. El producto filtrado proporcionó la segunda cosecha de 4.8 gramos. Las cosechas se combinarán y se disolvieron en 50 mililitros de acetonitrilo. La dilución con éter precipitado de un sólido que se recogió mediante filtración y se secó durante 48 horas a temperatura de 95°C./1 milímetro para proporcionar 8.85 gramos de un sólido de calor canela, de temperatura de fusión de 174° a 176°C. Este producto también proporcionó una prueba de ión de cloruro positiva con nitrato de plata.

C. Los productos de las partes A y B anteriores se combi-

naron, se mezclaron con 300 mililitros de agua y se calentaron hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se filtró y el producto filtrado se trató con 50 mililitros de ácido clorhídrico de concentración 12N. La suspensión resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se trató con hielo. El sólido producido de esta manera se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó. El producto luego se disolvió en acetona, y la solución resultante se diluyó con una mezcla de benceno y etanol, y el conjunto se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo sólido se formó en una suspensión espesa en 100 mililitros de acetona y la suspensión espesa se diluyó con éter y se filtró para proporcionar, después de secarse durante 48 horas a temperatura de 105°C./1 milímetro, y 72 horas a 115°C./1 milímetro, 16.3 gramos del dicloruro de 1,6-bis- Δ -4-(heptilamino)-1-piridinio/hexano crudo como un sólido transparente de temperatura de fusión de 176° a 178°C.

Ejemplo 61

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 60, pero empleando 10.30 gramos (0.050 moles) de 4-(2-etilhexilamino)piridina y 5.4 gramos (0.025 moles) de 1,4-dibromobutano se obtuvieron 14.9 gramos de dibromuro de 1,4-bis- Δ -4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio)butano, de temperatura de fusión de 245° a 246°C.

Ejemplo 64

A. Una mezcla que contiene 220 gramos (1.0 mol) de hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio y 244 gramos (1.26 moles) de hidrocloreuro de n-decilamina se agitó y se calentó durante aproximadamente 2.5 horas a temperatura de 190° a 195°C. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar lentamente hasta 40°C. y se diluyó con 2 litros de agua. La solución resultante se enfrió mediante la adición de hielo y se hizo alcalina con 200 mililitros de hidróxido de sodio acuoso al 35 por ciento. El sólido oscuro que se separó se recogió mediante filtración y se lavó con agua fría. Este material se disolvió en un litro de cloroformo y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trituró con 150 mililitros de éter. El sólido obtenido de esta manera, se redisolvió en cloroformo y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado de nuevo se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el sólido residual se trituró con éter. La recristalización de acetonitrilo proporcionó después de secarlo al vacío, 96.1 gramos de 4-(decilamino)piridina, de temperatura de fusión de 71° a 73°C.

B. A una solución caliente agitada que contiene 12.2 gra-

mos (0.052 moles) de 4-(decilamino)piridina en 150 mililitros-170 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 6.35 gramos (0.026 moles) de 1,6-dibromohexano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante aproximadamente 20 horas a reflujo. La mezcla de reacción luego se enfrió en hielo y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío. El producto obtenido de esta manera se disolvió en metanol y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se trituró con 50 mililitros de agua fría, se recogió mediante filtración y se secó durante 2 días sobre pentóxido de fósforo a temperatura de 70°C./0.1 milímetro, para proporcionar 14.6 gramos de dibromuro de 1,6-bis-4-(decilamino)-1-piridinil-hexano, temperatura de fusión de 138° a 140°C.

Ejemplo 65

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 64B, pero empleando 12.2 gramos (0.052 moles) de 4-(decilamino)piridina y 6.7 gramos (0.026 moles) de 1,7-dibromohexano se obtuvieron 16.0 gramos de dibromuro de 1,7-bis-4-(decilamino)-1-piridinil/heptano, de temperatura de fusión de 145° a 147°C.

Ejemplo 66

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 64B pero empleando 11.7 gramos (0.050 moles) de 4-(decilamino)piridina y 6.8 gramos (0.025 moles) de 1,8-dibromo-octano se obtuvieron 16.9 gramos de dibromuro de 1,8-bis-4-(decilamino)-1-piridinio⁻octano, de temperatura de fusión de 180° a 182°C.

Ejemplo 67

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 64B, pero empleando 11.7 gramos (0.050 moles) de 4-(decilamino)piridina y 7.15 gramos (0.025 moles) de 1,9-dibromononano se obtuvieron 15.1 gramos de dibromuro de 1,9-bis-4-(decilamino)-1-piridinio⁻nonano, de temperatura de fusión de 124° a 126°C.

Ejemplo 68

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 64B, pero empleando 11.2 gramos (0.048 moles) de 4-(decilamino)piridina y 7.2 gramos (0.024 moles) de 1,10-dibromodecano se obtuvieron 14.6 gramos de dibromuro de 1,10-bis-4-(decilamino)-1-piridinio⁻decano, de temperatura de fusión de 173° a 174°C.

Ejemplo 69

siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 64A, pero empleando 11.2 gramos (0.048 moles) de 4-(decilamino)piridina y 7.9 gramos (0.024 moles) de 1,12-dibromododecano se obtuvieron 16.5 gramos de dibromuro de 1,12-bis-4-(decilamino)-1-piridinil-dodecano, de temperatura de fusión de 132° a 136°C.

Ejemplo 70

a una solución caliente agitada que contiene 13.6 gramos (0.052 moles) de 4-(dodecilamino)piridina en 140 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas a una solución que contiene 6.34 gramos (0.026 moles) de 1,6-dibromohexano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido que se precipitó se recogió mediante filtración. El sólido recogido se disolvió en etanol absoluto y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida proporcionando un sólido blanco residual que se formó una suspensión espesa en éter, se recogió mediante filtración y se secó a temperatura de 60°C./0.1 milímetro para proporcionar 17.63 gramos de dibromuro de 1,6-bis-4-(dodecilamino)-1-piridinil/hexano, de temperatura de fusión de 164° a 165°C.

Ejemplo 71

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 70, pero empleando 13.6 gramos (0.052 moles) de 4-(dodecilamino)piridina y 6.72 gramos (0.026 moles) de 1,7-dibromheptano se obtuvieron 18.03 gramos de dibromuro de 1,7-bis- \square 4-(dodecilamino)-1-piridinio \square heptano, de temperatura de fusión de 148° a 150° C.

Ejemplo 72

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 70, pero empleando 12.53 gramos (0.048 moles) de 4-(dodecilamino)piridina y 6.53 gramos (0.024 moles) de 1,8-dibromoctano se obtuvieron 16.16 gramos de dibromuro de 1,8-bis- \square 4-(dodecilamino)-1-piridinio \square octano, de temperatura de fusión de 184° a 185°C.

Ejemplo 73

Seguendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 70, pero empleando 12.59 gramos (0.048 moles) de 4-(dodecilamino)piridina y 6.86 gramos (0.024 moles) de 1,9-dibromnonano se obtuvieron 19.35 gramos de dibromuro de 1,9-bis- \square 4-(dodecilamino)-1-piridinio \square nonano, de temperatura de fusión de 134° a 135°C.

Ejemplo 74

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 70 pero empleando 12.59 gramos (0.048 moles) de 4-(dodecilamino)piridina y 7.2 gramos (0.024 moles) de 1,10-dibromododecano se obtuvieron 18.08 gramos de dibromuro de 1,10-bis- $\left[4-(\text{dodecilamino})-1\text{-piridinil}\right]$ dodecano, de temperatura de fusión de 178° a 180°C.

Ejemplo 75

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 70 pero empleando 11.54 gramos (0.044 moles) de 4-(dodecilamino)piridina y 7.22 gramos (0.022 moles) de 1,12-dibromododecano se obtuvieron 17.68 gramos del dibromuro de 1,12-bis- $\left[4-(\text{dodecilamino})-1\text{-piridinil}\right]$ dodecano de temperatura de fusión de 75° a 77°C.

Ejemplo 76

A. Una solución caliente agitada que contiene 21.0 gramos (0.102 moles) de 4-(p-clorofenilamino)piridina en 150 mililitros de N,N-dietilformamida se añadió por gotas a una solución que contiene 11.02 gramos (0.051 moles) de 1,4-dibromobutano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó en-

durante 2.5 horas en un baño de vapor. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y el producto se dejó cristalizar. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla de acetonitrilo y éter y se secó al aire para proporcionar 27.4 gramos de dibromuro de 1,4-bis- $\overline{\text{[4-(p-clorofenil-amino)-1-piridinil]}}$ butano, de temperatura de fusión de 182° a 189°C.

B. Una suspensión del producto anteriormente citado en 500 mililitros de agua se trató con hielo y con hidróxido de sodio acuoso de concentración 2N y la mezcla resultante se extrajo completamente con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 21.0 gramos de la base de anhídrido correspondiente como un aceite que se solidificó al dejarse reposar.

C. Una solución que contiene la base de anhídrido anteriormente citada en 250 mililitros de metanol se solidificó con una solución de ácido metansulfónico en metanol. La evaporación hasta sequedad bajo presión reducida proporcionó un aceite que se cristalizó de metanol y éter. El sólido obtenido de esta manera se recristalizó de metanol y éter para proporcionar después de secarse durante 48 horas a temperatura de 92°C./0.1 milímetro, 18.95 gramos de dimetansulfonato de 1,4-bis- $\overline{\text{[4-(p-clorofenil-amino)-1-piridinil]}}$ butano, de temperatura de fusión de 245° a 247°C.

Ejemplo 77

A. A una solución caliente agitada que contiene 21.0 gramos (0.102 moles) de 4-(p-clorofenilamino)piridina en 200 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadió por gotas una solución que contiene 12.45 gramos (0.051 moles) de 1,6-dibromohexano en 50 mililitros de acetonitrilo y el aceite resultante se calentó durante 4 horas en un baño de vapor. Al enfriarse a temperatura ambiente, comenzó a precipitarse un sólido. La mezcla de reacción se diluyó con 150 mililitros de acetonitrilo y se enfrió adicionalmente en hielo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó al aire para proporcionar 27.2 gramos de dibromuro de 1,6-bis- $\overline{4}$ -(p-clorofenilamino)-1-piridinil/hexano a temperatura de fusión de 148° a 150°C.

B. Una solución de metanol de la base de anhídrido correspondiente que se preparó a partir del dibromuro anteriormente citado de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 76B se acidificó con ácido metansulfónico y luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se cristalizó de acetona en metanol para proporcionar, después de secarse durante 48 horas a temperatura de 75°C./0.1 milímetro, 25.2 gramos de dimetansulfonato de 1,6-bis- $\overline{4}$ -(p-clorofenilamino)-1-piridinil/hexano, de temperatura de fusión de 108° a 110°C.

Ejemplo 78

A. A una solución caliente agitada que contiene 21.0 gramos (0.102 moles) de 4-(p-clorofenilamino)piridina en 200 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadió por gotas a una solución que contiene 13.9 gramos (0.051 moles) de 1,8-dibromooctano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 1.5 horas en un baño de vapor. La mezcla de reacción luego se diluyó con 100 mililitros de acetonitrilo y el calentamiento se continuó durante 2.5 horas adicionales, con 100 mililitros adicionales de acetonitrilo que se añadieron. Después de calentarse durante otras 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y el sólido que se había precipitado se recogió mediante filtración se lavó con una mezcla de acetonitrilo y éter y se secó para proporcionar 30.1 gramos de dibromuro de 1,8-bis-4-(p-clorofenilamino)-1-piridinio⁺octano de temperatura de fusión de 245° a 247°C.

B. Una solución de metanol de la base de anhídrido correspondiente que se preparó a partir del dibromuro anterior, de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 76B, se acidificó con ácido metansulfónico y luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en acetonitrilo y la solución resultante que se trató con acetona hasta adquirir turbidez seguida por clarificación con una cantidad pequeña de metanol y se enfrió. El sólido crudo que se precipitó se recogió y se recristalizó de acetona de acetonitrilo para proporcionar después de secarse durante 36 horas a temperatura de 80°C./0.1

milímetro, 23.5 gramos de dimetansulfonato de 1,8-bis- $\overline{\text{4-(p-clorofenilamino)-1-piridinil}}/\overline{\text{OCTANO}}$, de temperatura de fusión de 164° a 165°C.

Ejemplo 79

A. A una solución caliente agitada que contiene 21.0 gramos (0.102 moles) de 4-($\overline{\text{p-clorofenilamino}}$)piridina en 200 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadió por gotas a una solución que contiene 15.3 gramos (0.051 moles) de 1,10-dibromodecano en 50 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 3.5 horas en un baño de vapor. La mezcla de reacción luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el aceite residual se cristalizó de metanol y acetonitrilo. El sólido producido de esta manera se recogió mediante filtración y se lavó con una mezcla fría de acetonitrilo y éter para proporcionar 28.0 gramos de dibromuro de 1,10-bis- $\overline{\text{4-(p-clorofenilamino)-1-piridinil}}/\overline{\text{decano}}$ a temperatura de fusión de 225° a 230°C.

B. Una solución de metanol de la base de anhídrido correspondiente que se preparó a partir del dibromuro anteriormente citado de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 76B se acidificó con ácido metansulfónico y luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se cristalizó de acetonitrilo y éter. El sólido crudo obtenido de esta manera se disolvió en

metanol y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. La evaporación del producto filtrado proporcionó un aceite que se suspendió en una mezcla de acetonitrilo y acetona para proporcionar un sólido crudo. La recristalización de metanol y éter proporcionó, después de secarse durante 48 horas a temperatura de 95°C./0.1 milímetro, 18.4 gramos de dimetilsulfonato de 1,10-bis- $\overline{4}$ -(p-clorofenilamino)-1-piridinio/decano, de temperatura de fusión de 202° a 204°C.

Ejemplo 89

A una solución caliente agitada que contiene 10.0 gramos (0.049 moles) de 4-(p-clorofenilamino)piridina, en una mezcla de 275 mililitros de acetonitrilo y 100 mililitros de N,N-dimetilformamida se añadió por gotas una solución que contiene 5.75 gramos (0.025 moles) de 1,5-dibromopentano en 25 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción luego se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se trituró con una mezcla de éter y acetonitrilo. El sólido de color amarillo pálido obtenido de esta manera se redisolvió en etanol y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el aceite residual se cristalizó de éter y acetonitrilo. El sólido incoloro se recristalizó de metanol y acetonitrilo y se secó

durante 48 horas a temperatura de 115°C./0.1 milímetro para proporcionar 8.1 gramos de dibromuro de 1,5-bis- $\bar{\text{Z}}$ 4-(p-clorofenilamino)-1-piridinig $\bar{\text{Z}}$ pentano de temperatura de fusión de 166° a 169°C.

Ejemplo 81

A una solución caliente agitada que contiene 10.0 gramos (0.049 moles) de 4-(p-clorofenilamino)piridina en una mezcla de 125 mililitros de N,N-dimetilformamida y 50 mililitros de acetonitrilo se añadió por gotas una solución que contiene 6.45 gramos de 1,7-dibromheptano en 25 mililitros de acetonitrilo y la mezcla resultante se calentó durante 19 horas a reflujo. La mezcla de reacción luego se vaporizó hasta sequedad bajo presión reducida y el aceite residual se cristalizó de etanol y acetonitrilo. El sólido producido de esta manera se disolvió en metanol y la solución resultante se trató con carbón decolorante y se filtró. El producto filtrado se evaporó hasta sequedad bajo un vacío y el aceite residual que luego se cristalizó de etanol y acetonitrilo. El producto se recogió mediante filtración y se secó durante 36 horas a temperatura de 105°C./0.1 milímetro para proporcionar 10.4 gramos de dibromuro de 1,7-bis- $\bar{\text{Z}}$ 4-(p-clorofenilamino)-1-piridinig $\bar{\text{Z}}$ -heptano de temperatura de fusión de 202° a 204°C.

Ejemplo 82

Seguiente un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 81, pero empleando 10.0 gramos de (0.049 moles) de 4-(p-clorofenilamino)piridina y 7.15 grams (0.025 moles) de 1,9-dibromononano se obtuvieron 11.2 gramos de dibromuro de 1,9-bis-4-(p-clorofenilamino)-1-piridinilnonano, de temperatura de fusión de 178° a 179°C.

Seguiente los procedimientos semejantes a aquellos descritos en los ejemplos anteriores, se obtuvieron los siguientes bis-4-(R-amino)-1-piridinilalcanos:

dibromuro de 1-etil-1,6-bis-4-(tetradecilamino)-1-piridinilhexano haciendo reaccionar 1,6-dibromo-3-etilhexano con 4-(tetradecilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de tetradecilamina.

dibromuro de 1,5-bis-4-(octadecilamino)-1-piridinilpentano haciendo reaccionar 1,5-dibromopentano con 4-(octadecilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de octadecilamina.

dibromuro de 1,11-bis-4-(2,2-dimetilbutilamino)-1-piridinil-3-metilundecano haciendo reaccionar 1,11-dibromo-3-metilundecano con 4-(2,2-dimetilbutilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de 2,2-dimetilbutilamina.

dibromuro de 1,13-bis-4-(1,4-dimetilpentilamino)-1-

piridinig⁷octadecano haciendo reaccionar 1,18-dibromooctadecano con 4-(1,4-dimetilpentilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloruro de 1,4-dimetilpentilamina,

dibromuro de 4,9-dimetil-1,12-bis- $\sqrt{1,5}$ -dimetil-4-etilhexilamino)-1-piridinig⁷dodecano haciendo reaccionar 1,12-dibromo-4,9-dimetildodecano con 4-(1,5-dimetil-4-etilhexilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloruro de 1,5-dimetil-4-etilhexilamina,

dicloruro de 1,10-bis- $\sqrt{4}$ -(ciclopentilamino)-1-piridinig⁷decano haciendo reaccionar 1,10-diclorodecano con 4-(ciclopentilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloruro de ciclopentilamina,

dibromuro de 1,12-bis- $\sqrt{4}$ -(cicloheptilamino)-1-piridinig⁷dodecano haciendo reaccionar 1,12-dibromododecano con 4-(cicloheptilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloruro de cicloheptilamina,

dibromuro de 1,6-bis- $\sqrt{4}$ -(p-bromofenilamino)-1-piridinig⁷3-metilhexano haciendo reaccionar 1,6-dibromo-3-metilhexano con 4-(p-bromofenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloruro de p-bromocetilina,

dibromuro de 1,10-bis- $\bar{\text{4}}\text{-}(\underline{m}\text{-fluorfenilamino})\text{-1-piridin}$ $\bar{\text{9}}\text{-}$ decano haciendo reaccionar 1,10-dibromodecano con 4-($\underline{m}\text{-fluorfenilamino}$)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil) piridina con hidrocloreuro de $\underline{m}\text{-fluorfenilina}$,

dibromuro de 1,4-bis- $\bar{\text{4}}\text{-}(\text{3-cloro-4-fluorfenilamino})\text{-1-piridin}$ $\bar{\text{9}}\text{-}$ 2-etilbutano haciendo reaccionar 1,4-dibromo-2-etilbutano con 4-(3-cloro-4-fluorfenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridina con hidrocloreuro de 3-cloro-4-fluorfenilina,

dicloruro de 1,10-bis- $\bar{\text{4}}\text{-}(\text{bencilamino})\text{-1-piridin}$ $\bar{\text{9}}\text{-}$ decano haciendo reaccionar 1,10-diclorodecano con 4-(bencilamino)piridina,

dibromuro de 1,8-bis- $\bar{\text{4}}\text{-}(\text{3,4-metilendioxifenilamino})\text{-1-piridin}$ $\bar{\text{9}}\text{-}$ octano haciendo reaccionar 1,8-dibromooctano con 4-(3,4-metilendioxifenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridina con hidrocloreuro de 3,4-metilendioxianilina,

dibromuro de 1,9-bis- $\bar{\text{4}}\text{-}(\underline{n}\text{-etilfenilamino})\text{-1-piridin}$ $\bar{\text{9}}\text{-}$ nonano haciendo reaccionar 1,9-dibromononano con 4-($\underline{n}\text{-etilfenilamino}$)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de N-(4-piridil)piridina con hidrocloreuro de $\underline{n}\text{-etilfenilina}$,

dicloruro de 1,10-bis- $\bar{\text{4}}\text{-}(\underline{n}\text{-metoxifenilamino})\text{-1-piridin}$ $\bar{\text{9}}\text{-}$ decano haciendo reaccionar 1,10-diclorodecano con 4-($\underline{n}\text{-$

metoxifenilamina)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de p-anisidina,

dibromuro de 1,11-bis-4-(m-nitrofenilamino)-1-piridinio/undecano haciendo reaccionar 1,11-dibromoundecano con 4-(m-nitrofenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de m-nitroanilina,

dibromuro de 1,12-bis-4-(p-cianofenilamino)-1-piridinio/dodecano haciendo reaccionar 1,12-dibromododecano con 4-(p-cianofenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de p-cianeanilina,

dibromuro de 1,16-bis-4-(m-(trifluorometil)fenilamino)-1-piridinio hexadecano haciendo reaccionar 1,16-dibromohexadecano con 4-(m-(trifluorometil)fenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de m-(trifluorometil)anilina, y

dibromuro de 1,7-bis-4-(2-metoxi-5-metilfenilamino)-1-piridinio/heptano haciendo reaccionar 1,7-dibromoheptano con 4-(2-metoxi-5-metilfenilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de 2-metoxi-5-metilfenilamina.

Los siguientes son ejemplos ilustrativos adicionales

de los bis- $\bar{4}$ -(N-amino)-1-piridinil/alcanos de la fórmula I que poseen de conformidad con los procedimientos anteriormente descritos:

dibromuro de 1-metil-1,5-bis- $\bar{4}$ -(undecilamino)-1-piridinil/pentano, dicloruro de 3-propil-1,5-bis- $\bar{4}$ -(tridecilamino)-1-piridinil/pentano, sulfato de 4,4-dimetil-1,7-bis- $\bar{4}$ -(pentadecilamino)-1-piridinil/heptano, disulfamato de 2,6-dimetil-1,7-bis- $\bar{4}$ -(hexadecilamino)-1-piridinil/heptano, dibencensulfonato de 1-metil-1,4-bis- $\bar{4}$ -(heptadecilamino)-1-piridinil/butano, bis-ciclohexilsulfonato de 2,4,4-trimetil-1,6-bis- $\bar{4}$ -(2-metilhexilamino)-1-piridinil/hexano, dibromuro de 1,17-bis- $\bar{4}$ -(3-etilpentilamino)-1-piridinil/heptadecano, dinitrato de 1,16-bis- $\bar{4}$ -(1-etilhexilamino)-1-piridinil/hexadecano, dibromuro de 1,15-bis- $\bar{4}$ -(heptilamino)-1-piridinil/pentadecano, di-2-naftalensulfonato de 1,13-bis- $\bar{4}$ -(octilamino)-1-piridinil/trideceno, 2,6-naftalendisulfonato de 1,11-bis- $\bar{4}$ -(3-etilheptilamino)-1-piridinil/undecano, dicloruro de 4-metil-1,14-bis- $\bar{4}$ -(2-propilpentilamino)-1-piridinil/tetradecano, dibromuro de 5-etil-1,9-bis- $\bar{4}$ -(1,3,5-trimetilhexilamino)-1-piridinil/nonano, dibromuro de 3,3,6,6-tetrametil-1,8-bis- $\bar{4}$ -(heptilamino)-1-piridinil/octano, dibromuro de 2,13-dimetil-1,14-bis- $\bar{4}$ -(1,2-dimetiltetradecilamino)-1-piridinil/tetradecilo, di-p-toluenesulfonato de 1,6-bis- $\bar{4}$ -(1-metilpentilamino)-1-piridinil/hexano, dióxido de 1,8-bis- $\bar{4}$ -(2-metilenheptilamino)-1-piridinil/octano, distanensulfonato de 1,8-bis- $\bar{4}$ -(2-metil-3-etilpentilamino)-1-piridinil/octano,

dibromuro de 1,3-bis- \int 4-(p-clorofenilamino)-1-piridinil \int nonano, diyoduro de 1,3-bis- \int 4-(p-yodofenilamino)-1-piridinil \int octano, dibromuro de 1,12-bis- \int 4-(2,4-difluorofenilamino)-1-piridinil \int dodecano, dibromuro de 1,11-bis- \int 4-(2,5-dibromofenilamino)-1-piridinil \int undecano, dicloruro de 1,10-bis- \int 4-(3,5-diclorofenilamino)-1-piridinil \int decano, dicloruro de 1,8-bis- \int 4-(2-fluorobencilamino)-1-piridinil \int octano, dibromuro de 1,15-bis- \int 4-(3,4-diclorobencilamino)-1-piridinil \int octadecano, dibromuro de 1,4-bis- \int 4-(4-hidroxi-3-metoxibencilamino)-1-piridinil \int butano y dibromuro de 1,12-bis- \int 4-(4-etilbencilamino)-1-piridinil \int dodecano.

Ejemplo 83

A una solución agitada caliente que contiene 11.52 gramos (0.06 moles) de 4-(heptilamino)piridina en 100 mililitros de acetonitrilo se añadió en porciones pequeñas, una solución que contiene 7.22 gramos (0.03 moles) de alfa, alfa'-dibromo-p-xileno en 150 mililitros de acetonitrilo. Después de completarse la adición, se había separado de la solución una masa grande de cristales incoloros. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y éter, se combinó con 3.1 gramos del producto obtenido en una prueba anterior y se secó durante 28 horas a temperatura de 100°C./0.1 milímetro para proporcionar 22.0 gra-

nos de dibromuro de alfa, alfa'-bis-4-(heptilamino)piridinio-p-xileno, a temperatura de fusión de 297° a 298°C.

Ejemplo 84

Seguindo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 83, pero empleando 11.6 gramos (0.065 moles) de 4-(hexilamino)piridina y 8.7 gramos (0.033 moles) de alfa, alfa'-dibromo-p-xileno y sometiendo a reflujo la mezcla de reacción durante 20 horas, se obtuvieron 19.3 gramos de dibromuro de alfa, alfa'-bis-4-(hexilamino)piridinio-p-xileno a temperatura de fusión de 313° a 315°C.

Ejemplo 85

Una suspensión de 19 gramos de 4-aminopiridina y 23 gramos de alfa, alfa'-dicloro-2,3,5,6-tetrametil-p-xileno en 600 mililitros de metanol se calentó en un baño de vapor para efectuar la disolución completa. Después de filtrarse de una cantidad pequeña de un material insoluble, la solución cristalina se calentó levemente en un baño de vapor durante dos horas a través de cuyo periodo de tiempo comenzó a separarse un sólido blanco. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó sucesivamente con metanol y éter y se secó durante 24 horas al vacío.

a temperatura de 100°C. para proporcionar 29 gramos de dicloruro de alfa, alfa'-bis-(4-amino-1-piridinio)-2,3,5,6-tetrametil-p-xileno, de temperatura de fusión de $> 340^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 86

A una solución caliente que contiene 12.5 gramos (0.131 moles) de 4-aminopiridina en 100 mililitros de 2-propanol se añadieron 11.6 gramos (0.066 moles) de alfa, alfa'-dicloro-p-xileno seguido por 400 mililitros de metanol. La mezcla se calentó para efectuar la disolución completa. Después de filtrarse de una cantidad pequeña de material insoluble, la solución cristalina se diluyó con 500 mililitros de acetato de etilo y se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar 16 gramos de dicloruro de alfa, alfa'-bis-(4-amino-1-piridinio)-p-xileno de temperatura de fusión de 332° a 335°C .

Los siguientes son ejemplos ilustrativos adicionales de los alfa, alfa'-bis- \int 4-(R-amino)-1-piridinio \int xilenos de la fórmula II que se obtienen de conformidad con los procedimientos anteriormente descritos:

dicloruro de alfa, alfa'-bis- \int 4-(etilamino)-1-piridinio \int -p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dicloro-p-xileno con 4-(etilamino)piridina;

dicloruro de alfa, alfa'-bis- \int 4-(2-etilhexilamino)-1-piridinio/ \int -p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dicloro-p-xileno con 4-(2-etilhexilamino)piridina (temperatura de ebullición de 145° a 150°C./0.9 milímetros) que se preparó haciendo reaccionar hidrocioruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocioruro de 2-etilhexilamina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis- \int 4-(decilamino)-1-piridinio/ \int -p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-p-xileno con 4-(decilamino)-piridina (temperatura de fusión de 71° a 73°C.) que se preparó haciendo reaccionar hidrocioruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocioruro de p-decilamina;

dicloruro de alfa, alfa'-bis- \int 4-(dodecilamino)-1-piridinio/ \int -p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dicloro-p-xileno con 4-(dodecilamino)piridina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis- \int 4-(octadecilamino)-1-piridinio/ \int -p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-p-xileno con 4-(octadecilamino)piridina que a su vez se obtuvo haciendo reaccionar hidrocioruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocioruro de octadecilamina;

dicloruro de alfa, alfa'-bis- \int 4-(tetradecilamino)-1-piridinio/ \int -p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dicloro-p-xileno con 4-(tetradecilamino)piridina (temperatura de fusión de 91° a 93°C.) que se preparó haciendo reaccionar hidrocioruro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocioruro de tetradecilamina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis-4-(butilamino)-1-piridinig-2-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-2-xileno con 4-(butilamino)piridina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis-4-(3-etilheptilamino)-1-piridinig-5-metil-2-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-5-metil-2-xileno con 4-(3-etilheptilamino)piridina que a su vez obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de 3-etilheptilamina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis-4-(2-metilheptilamino)-1-piridinig-2,5-dimetil-2-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-2,5-dimetil-2-xileno con 4-(2-metilheptilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de 2-metilheptilamina;

dieloro de alfa, alfa'-bis-4-(etilamino)-1-piridinig-2,4,6-trimetil-2-xileno, haciendo reaccionar alfa, alfa'-dieloro-2,4,6-trimetil-2-xileno con 4-(etilamino)piridina (temperatura de fusión de 62° a 63°C.) que se prepara haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)-piridinio con hidrocloreuro de p-etilamina;

dieloro de alfa, alfa'-bis-4-(2,2-dimetilbutilamino)-1-piridinig-2-eloro-2-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-2-trieloro-2-xileno con 4-(2,2-dimetilbutilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de 2,2-dimetilbutilamina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis- $\sqrt{4}$ -(metilamino)-1-piridinig $\sqrt{4}$ -cloro-p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-4-cloro-p-xileno con 4-(metilamino)piridina;

dicloruro de alfa, alfa'-bis- $\sqrt{4}$ -(2-propilpentilamino)-1-piridinig $\sqrt{2,5}$ -dicloro-p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-2,5-tetracloro-p-xileno con 4-(2-propilpentilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio del hidrocloreuro de 2-propilpentilamina;

dicloruro de alfa, alfa'-bis- $\sqrt{4}$ -(1,1-dimetilundecilamino)-1-piridinig $\sqrt{2,3,5}$ -tricloro-p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-2,3,5-pentacloro-p-xileno con 4-(1,1-dimetilundecilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con hidrocloreuro de 1,1-dimetilundecilamina;

dicloruro de alfa, alfa'-bis- $\sqrt{4}$ -(nonilamino)-1-piridinig $\sqrt{2,3,5,6}$ -tetracloro-p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-2,3,5,6-hexacloro-p-xileno con 4-(nonilamino)piridina (temperatura de fusión de 59° a 60°C.) que se preparó haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)-piridinio con hidrocloreuro de p-nonilamina;

dibromuro de alfa, alfa'-bis- $\sqrt{4}$ -(bencilamino)-1-piridinig \sqrt{p} -xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-dibromo-p-xileno con 4-(bencilamino)piridina que a su vez se obtiene

haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)-piridinio con benzilamina; y,

diocloruro de alfa, alfa'-bis-4-(benzilamino)-1-piridinio-2-cloro-p-xileno haciendo reaccionar alfa, alfa'-2-tricloro-p-xileno con 4-(benzilamino)piridina que a su vez se obtiene haciendo reaccionar hidrocloreuro de cloruro de N-(4-piridil)piridinio con benzilamina.

La actividad antibacteriana y antifúngica de los ejemplos representativos de los compuestos de la Fórmula I se determinó usando una modificación del método de Autoevaluación descrito por Goss, y otros, Applied Microbiology 16 (9) 1,414-1,416 (1968) en donde se preparó una solución de 1,000 microgramos por mililitro del compuesto de prueba. A la primera tasa de la Autobandeja se añadió 0.1 mililitro de la solución de prueba. La activación de la Autoevaluación inicia una secuencia de operaciones mediante las cuales se retiran de la tasa 0.05 mililitros de la solución del compuesto de prueba mediante un circuito de transferencia de microevaluación que se diluye en 0.05 mililitros de agua estéril. Después de esta operación, 0.05 mililitros del medio semisintético de doble concentración inoculado (glucosa) se añade automáticamente a cada tasa. La operación total resulta en concentraciones de droga finales, que varían de 500 a 0.06 microgramos por mililitro, en disminuciones dobles. La Autobandeja se incuba durante 18 a 20 horas a tempera

tura de 37°C. en cuyo período de tiempo las bandejas se exami-
nan visualmente para determinar el crecimiento por medio de la
turbidez y la concentración de la última muestra en la serie
que no muestra crecimiento (o que no muestra turbidez) se regis-
tra como la concentración mínima inhibitoria (CMI) en microgr-
mos por mililitro. Los compuestos se probaron de esta manera
como soluciones contra una variedad de bacterias gram positiva
y gram negativa incluyendo Staphylococcus aureus, Proteus
mirabilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas
aeruginosa, Streptococcus pyogenes, y contra hongos tales como
Aspergillus niger, Candida albicans y Trichophyton mentagrophy-
tes.

Muchos de los compuestos de la fórmula I también se
encontró que eran efectivos como agentes antibacterianos contra
Streptococcus antans y Actinomyces I-viscosus.

La actividad virucida de los ejemplos representativos
contra el virus Herpes simplex de tipo 2 se determinó in vitro
empleando un procedimiento semejante a la prueba de inhibición
de placas para la detección de inhibidores específicos de virus
que contienen FNA- que se publica por E.C. Herrmann, Jr.,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 142 (1961) en donde 2 miligra-
mos del compuesto de prueba se colocaron en la superficie del
medio de crecimiento. Los compuestos que corresponden a los
Ejemplos 3, 5C, 7, 9C, 10, 11, 13, 17, 18, 21, 22, 24, 31, 33,
35, 36, 37, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 81, 82, 83 y 84

en donde se encontró que eran activos y los compuestos de los Ejemplos 16, 34, 39, 40 y 73B se encontró que eran inactivos.

La actividad para prevenir la placa dental de ciertos de los compuestos de la presente invención se determinó midiendo la capacidad de estos compuestos para inhibir la producción de placas dentales mediante Streptococcus mitis ONZ-61 de la siguiente manera:

Un medio de cultivo para Streptococcus mitis ONZ-61 productor de placa que contiene 1.5 gramos de extracto de res BBL, 5 gramos de cloruro de sodio, 10 gramos de triptona deshidratada, 5 gramos de sacarosa y una cantidad suficiente de agua destilada para proporcionar un volumen total de 1000 mililitros, se ajustó a un pH de 7.0 y se esterilizó mediante filtración en membrana. El medio se distribuyó asepticamente en alícuotas de 10 mililitros en tubos de prueba de 150 x 16 milímetros y se almacenó una temperatura de refrigeración hasta que se usaba.

Se prepararon dos concentraciones del compuesto que iba a probarse disolviendo 100 miligramos del compuesto en un mililitro de agua destilada con la ayuda de cantidad suficiente de hidróxido de sodio de concentración 0.1N, 10 por ciento de dimetilsulfóxido de 10 por ciento de N,N-dimetilformamida y diluyendo la solución resultante hasta 10 mililitros con agua destilada. Esta solución a 1.0 por ciento y una dilución de 1:10 en agua destilada (0.1 por ciento) se esterilizaron mediante

filtración en membrana antes de usarse.

Un pedazo estéril de hidroxiapatita sintética de esmalte de un diente natural exento de placa se suspendió en cada concentración del compuesto de dos períodos de un minuto cada uno de ellos seguido por un período de un minuto de secado al aire. Cada pedazo se suspendió y se agitó luego durante 5 minutos en tubo a de prueba individuales que contenían agua destilada estéril (de enjuague). Luego se suspendieron en 10 mililitros de un medio líquido de extracto de res al cual se habían añadido 0.3 mililitros de un cultivo anaeróbico de Streptococcus mutans durante 24 horas. Los tubos que contenían hidroxiapatita tratada con el Streptococcus mutans se incubaron luego anaerobicamente a temperatura de 37°C. durante 24 horas. Se repitió el mismo procedimiento de dos operaciones de remojo de 1 minuto en la solución del compuesto, cada uno seguido por un minuto de secado al aire y el enjuague de 5 minutos final antes de suspender de nuevo de hidroxiapatita en un tubo nuevo que contenía 10 mililitros de un medio de extracto de res y 0.3 mililitros de inóculo. Al final del segundo período de 24 horas, cada pedazo de hidroxiapatita se enjuaga durante 1 minuto en 3 tubos sucesivos de agua destilada. Luego estas se suspenden durante 1 minuto en una solución de colorante Número 3 rojo F, D & C. Este procedimiento de tinte se usa a fin de identificar más fácilmente el desarrollo de las placas después de un período de 48 horas de exposición al organismo productor de

placas. El período de tinte es seguido por otro enjuague de 10 segundos, para remover el exceso del colorante. Cualquiera formación de placa se tinte de un color rosa brillante. Los resultados de la prueba se leen como inhibición de placa (activo) o no inhibición de placa (inactivo) a la concentración en porcentaje probada. Los compuestos activos se prueban a dosis sucesivamente más bajas a fin de determinar la concentración efectiva mínima. En algunas ocasiones, la interferencia de la producción de placas se ocasiona mediante la inhibición del crecimiento del organismo en el medio del cultivo debido a que el compuesto se ha lixiviado de la hidroxilapatita para producir un nivel antibacteriano en el medio. Cuando ocurre esto, el compuesto se prueba a concentraciones más bajas hasta que el crecimiento del organismo en el medio circundante sea igual a aquel en el cultivo de control no medicado. Las placas pueden o no formarse a estas concentraciones más bajas.

La substantividad del compuesto de prueba a la superficie del diente que desde luego es necesaria para impedir la formación de placas dentales de la misma, sin embargo, puede proporcionar la acumulación de agentes de tinte, v. gr., café, tabaco, colorantes para alimentos, etc., sobre la superficie del diente. Por lo tanto, el procedimiento anterior también se utilizó para calcular el potencial de tinte, es decir, la capacidad del compuesto de prueba para activar la adherencia de los agentes de tinte en la superficie del diente. De esta ma-

hora, un color rosa pálido uniforme residual que se adhiere a la superficie de prueba, después del enjuague final, es indicativo del potencial de teñir del porcentaje de concentración probado y se da a conocer como concentración de teñir. El color rosa pálido uniforme ocasionado mediante el compuesto de prueba se distingue fácilmente y el color rosa brillante localizado ocasionado mediante la formación de placas. Por lo general las especies preferidas tienen ventajosamente una concentración de teñir considerablemente mayor que la concentración de prevención de placas efectiva mínima.

Los datos de la prueba para prevenir la placa dental, numéricas, antibacterianas, antifúngicas representan el Cuadro A que se da a continuación. El dato correspondiente para dos compuestos conocidos, por ejemplo dibromuro de 1,8-bis-(4-amino-1-piridinio)octano (Compuesto I de Referencia) y dibromuro de 1,10-bis-(4-amino-1-piridinio)decano (Compuesto II de Referencia) se incluye también en el Cuadro A para fines de comparación. Las concentraciones de teñir para los ejemplos representativos se dan a conocer en el Cuadro C que se da a continuación.

La eficacia antibacteriana en presencia de sueros, se determinó para ejemplos representativos mediante la prueba de dilución de tubo en serie normal en donde se determinaron las comparaciones en pares de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) en ausencia y en presencia de suero de caballo de (40 por ciento) inactivado con calor (30 minutos a 56°C.) en el

medio de prueba. Los resultados se expresan como el aumento en la concentración inhibitoria mínima (microgramos/mililitro) versus Staphylococcus aureus y Escherichia coli que se ocasiona mediante la presencia del suero y se presentan en el Cuadro B que se da a continuación.

La eficacia para prevenir las placas dentales en presencia de la saliva humana estéril (50 por ciento) se determinó para ejemplos representativos. Los resultados de la prueba se leen como la concentración efectiva mínima y se presentan en el Cuadro C que se da a continuación.

La toxicidad oral aguda (ALD₅₀) de varios ejemplos representativos se determinó de la siguiente manera: Grupos de 3 ratones albino de la cepa Swiss-Webster, machos, adultos jóvenes se hicieron ayunar durante aproximadamente 4 horas antes del medicamento y luego cuando se les administró el medicamento una vez oralmente durante un tubo introducido en el estómago. Todos los ratones se observaron durante 7 días después de recibir el medicamento. La autopsia de todos los ratones en el estudio reveló que no había cambios considerables en el tejido excepto el grupo que recibió 1000 miligramos por kilogramo del compuesto del Ejemplo 25 en donde se observó congestión de la porción glandular de los estómagos de dos de los tres ratones. Los resultados se presentan en el Cuadro D que se da a continuación.

TABLA A

Actividad Antibacteriana y Antifungal
In Vitro

Cofr. al Ej. NO.	MIC (mcg/ml)											C. albicans 10231	C. albicans Wisc.	T. menta. 9129	ACTIVIDAD PREVEN- TIVA DE PLACA
	S. Aureus Smith	E. coli Vogel	K. pneum. 39645	P. mirab. MGH-1	Ps. aerug. MGH-2	E. coli ABL932-1	E. coli 100/B22	S. pyrogen. C203	A. niger 16404	C. albicans 10231	C. albicans Wisc.				
I	31.3	125	>500	>500	>500	125	250	31.3	125	125	125	125	125	125	1.0
II	7.8	62.5	>500	>500	500	31.3	62.5	7.8	125	125	62.5	62.5	62.5	15.6	1.0
76C	7.8	15.6	>250	>250	>125	7.8	15.6	1.95	7.8	>250	125	12.5	12.5	62.5	1.0
77B	3.9	15.6	500	500	500	3.9	15.6	1.95	3.9	62.5	62.5	125	125	15.6	1.0
78B	0.4	3.1	125	125	125	1.6	3.1	0.2	1.6	31.3	62.5	62.5	62.5	31.3	1.0
79B	0.4	1.6	>125	>125	62.5	0.8	1.6	0.4	0.8	25	3.13	6.25	6.25	6.25	1.0
61	0.2	3.1	>250	>250	125	1.6	1.6	0.4	1.6	25	6.25	6.25	6.25	3.13	1.0
62C	0.24	3.9	>125	>125	>62.5	1.95	1.95	0.98	0.98	7.8	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0
21	0.24	1.95	125	125	125	1.95	1.95	0.98	0.98	15.6	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0
60	0.49	31.3	>125	>125	125	3.9	7.8	1.95	1.95	15.6	15.6	15.6	15.6	7.8	1.0
22	0.39	1.95	62.5	62.5	313	0.98	0.98	0.49	0.49	15.6	0.98	1.95	1.95	1.95	0.1
17	0.49	31.3	>250	>250	>125	7.8	7.8	0.78	0.78	>250	7.8	15.6	15.6	15.6	1.0
18	0.39	15.6	>125	>125	>125	7.8	7.8	0.49	0.49	15.6	6.25	7.8	7.8	15.6	1.0
23	0.5	1.95	62.5	62.5	31.3	1.0	1.95	1.0	1.0	7.8	1.0	1.95	1.95	1.95	0.1

TABLA A (Cont.)

Actividad Antibacteriana y Antifungal In Vitro

Corr. al Ej. NO.	MIC (mcg/ml)											Actividad Prevenida de Placa			
	S. Aureus Smith	E. coli Vogel	K. pneum. 39645	P. mirab. MGII-1	Ps. aerug. MGH-2	E. coli AB1932-1	E. coli 100/B22	S. pyrogen. C203	A. niger 16404	C. albicans 10231	C. albicans Wisc.	T. menta. 9129	CONCENTRACION PROBADA (%)	Activa	Inactiva
32	0.24	3.9	7.8	>250	125	1.95	3.9	0.49	7.8	3.9	3.9	7.8			1.0
19	0.39	1.95	3.9	125	125	1.95	1.95	0.49	15.6	1.95	3.9	3.9			1.0
33	0.195	1.95	3.9	31.3	31.3	0.98	1.95	0.49	3.9	1.95	3.9	1.95			1.0
31	1.95	125	>125	>250	>125	31.3	62.5	0.98	31.3	31.3	62.5	31.3			1.0
16	7.8	125	>125	>125	>250	62.5	125	1.95	125	125	125	15.6			1.0
20	0.98	31.3	>125	>250	>250	7.8	15.6	0.49	15.6	15.6	15.6	3.9			1.0
26	0.37	0.75	1.49	6.0	11.9	0.75	0.75	1.95	2.98	0.75	1.49	0.75	0.01		1.0
24	0.25	1.0	1.95	15.6	62.5	1.0	1.95	0.5	3.9	1.0	1.0	0.5	0.003		1.0
25	0.25	1.0	1.95	31.3	31.3	1.0	1.0	0.5	1.95	1.0	1.0	1.0	0.004		1.0
63	0.98	62.5	>125	>125	125	7.8	31.3	1.25	31.3	31.3	31.3	15.6			1.0
53	0.49	15.6	>125	>125	125	7.8	15.6	0.625	31.3	31.3	15.6	7.8			1.0
54	0.49	7.8	125	>125	>250	1.95	3.9	0.625	15.6	7.8	7.8	1.95			1.0
55	0.49	3.9	7.8	>125	125	3.9	3.9	0.49	15.6	7.8	7.8	1.95			1.0
57	0.31	0.98	7.8	125	125	0.98	0.98	0.625	15.6	3.9	3.9	0.98			1.0
27	0.25	0.5	1.0	7.8	7.8	1.0	0.5	0.5	3.9	1.96	1.0	1.0	0.004		1.0

TABLA A (Cont.)

Actividad Antibacteriana y Antifungal

In Vitro

Actividad Preventiva de Placa

Corr.al Ej.No.	MIC (mcg/ml)										Concentración Probada (%)			
	S. Aureus Smith	E. coli vogel	K. pneum. 39645	P. mirab. MGH-1	Ps. aerug. MGH-2	E. coli AB1932-1	E. coli 100/B22 C203	S. pyrogen. C203	A. niger 16404	C. albicans 10231	C. albicans Wisc.	T. menta. 9129	Activa	Inactiva
58	0.24	1.5	3.0	12.1	48.4	0.37	0.76	1.95	6.0	3.0	1.5	0.76	0.003	
59	0.25	1.0	1.95	7.8	31.3	1.0	0.5	1.0	15.6	1.95	1.95	1.0	0.003	
56	0.31	3.9	7.8	125	125	0.98	1.95	0.16	15.6	3.9	3.9	1.95	0.004	
81	0.98	3.9	> 125	> 125	> 125	125	3.9	0.49	31.3	31.3	31.3	7.8		1.0
82	0.625	0.98	7.8	> 125	125	0.98	1.95	0.24	15.6	3.9	3.9	3.9		1.0
34	125	125	> 500	> 500	> 500	125	125	31.3	500	500	500	125		1.0
35	125	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	15.6	500	500	500	125		1.0
36	15.6	> 125	> 125	> 125	> 125	125	> 125	15.6	125	125	125	15.6		1.0
37	7.8	> 125	> 125	> 125	125	125	> 125	7.8	> 125	125	125	15.6		1.0
80	7.8	125	> 125	> 125	> 125	31.3	125	1.95	62.5	62.5	62.5	15.6		1.0
38	3.9	62.5	> 125	> 125	250	31.3	62.5	0.98	15.6	31.3	31.3	3.9		1.0
40	0.24	15.6	> 125	> 125	> 125	7.8	15.6	3.9	7.8	3.9	7.8	1.95		1.0
39	0.98	31.3	125	> 500	500	31.3	31.3	3.9	7.8	15.6	15.6	3.9		1.0
3	0.39	1.56	3.13	3.13	6.25	6.25	3.13	0.39	3.13	1.56	3.13	1.56	0.004	
2	1.0	1.95	3.9	3.9	1.95	1.0	1.0	1.0	7.8	3.9	7.8	1.0	0.01	

TABLA A (Cont.)

Actividad Antibacteriana y Antifungal
In Vitro

Corr.al Ej.NO.	MIC (mcg/ml)											Actividad Preventiva de Placa Concentración		
	S. Aureus Smith	E. coli Vogel	K. pneum. 39645	P. mirab. MGH-1	Ps. aerug. MGH-2	B. coli AB1932-1	E. coli 100/B22	S. pyrogen. C203	A. niger 16404	C. albicans 10231	C. albicans Wisc.	T. menta. 9129	Probada (%) Activa	Inactiva
4	0.25	0.5	1.95	1.95	3.9	1.0	0.5	1.0	7.8	1.95	1.95	0.5	0.003	
8	0.25	1.0	1.0	7.8	15.6	1.0	0.5	1.0	7.8	1.0	1.0	1.0	0.01	
10	0.77	1.54	0.77	1.54	3.0	3.0	0.77	1.95	3.0	1.54	1.54	0.77	0.1	
10	0.5	1.95	1.95	3.9	3.9	1.0	1.0	1.0	7.8	1.95	1.95	1.95	0.005	
7	0.15	0.37	1.5	6.0	23.8	0.37	0.37	1.0	3.0	0.74	0.74	0.37	0.01	
5C	0.38	0.76	0.76	1.5	6.0	0.76	0.76	1.0	3.0	1.5	0.76	0.76	0.005	
6	0.5	1.0	1.0	3.9	3.9	0.5	0.5	1.95	3.9	1.0	1.95	0.5	0.004	
13	0.5	1.95	3.9	31.3	31.3	1.0	1.95	0.5	3.9	1.95	1.95	0.5	0.004	
14	0.25	1.0	1.95	15.6	31.3	0.5	0.5	0.5	15.6	1.95	1.95	1.0	0.004	
11	0.25	1.0	1.95	7.8	15.6	1.0	1.95	1.0	3.9	1.0	1.0	0.5	0.004	
12	0.25	1.0	1.0	3.9	7.8	1.0	0.5	0.5	7.8	1.0	1.0	1.0	0.005	
9C	0.5	1.95	3.9	3.9	3.9	1.0	1.95	0.5	1.95	1.0	1.0	1.0	0.004	
45	0.5	1.95	1.0	1.95	1.95	1.95	1.95	1.0	7.8	1.0	3.9	1.0	0.005	
43	0.5	1.95	1.0	7.8	31.3	1.0	1.0	1.0	7.8	1.95	1.95	1.0	0.005	
46	1.0	7.8	7.8	3.9	3.9	3.9	3.9	1.95	15.6	7.8	7.8	1.95	0.005	

TABLA A (Cont.)

Actividad Antibacteriana Y Antifungal

In Vitro

Corr.al Ej.NO.	MIC (mcg/ml)													Actividad Preven tiva de Placa	
	S. Aureus Smith	E. coli Vogel	K. pneum. 39645	P. mirab MGH-1	Ps. aerug. MGH-2	E. coli AB1932-1	E. coli 100/B22	S. pyrogen. C203	A. niger 16404	C. albicans 10231	C. albicans Wisc.	T. menta, 9129	Concentración Probada (%)	Activa	Inactiva
44A	1.0	1.0	1.95	15.6	3.9	1.0	1.0	0.5	3.9	1.0	1.95	1.0	0.003		
47	0.5	1.0	3.9	3.9	15.6	1.95	1.95	1.0	15.6	3.9	1.95	1.0	0.004		
48	1.0	1.95	3.9	7.8	15.6	1.95	1.95	1.0	3.9	1.95	1.95	1.0	0.01		
29C	1.0	3.9	1.95	3.9	7.8	1.95	1.95	1.95	7.8	3.9	3.9	1.95	0.004		
50	1.95	1.95	3.9	3.9	3.9	3.9	1.95	1.95	7.8	3.9	3.9	1.95	0.004		
51	1.95	1.95	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	1.95	7.8	3.9	3.9	1.95	0.004		
52	1.95	3.9	3.9	3.9	3.9	7.8	3.9	1.95	15.6	7.8	7.8	1.95	0.01		
72	7.8	31.3	>62.5	62.5	>62.5	62.5	>62.5	15.6	>62.5	31.3	31.3	7.8	0.1		
73	7.8	62.5	>62.5	62.5	>62.5	>62.5	62.5	15.6	>62.5	>62.5	31.3	7.8	0.1		
70	7.8	31.3	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	62.5	7.8	62.5	15.6	31.3	7.8	0.1		
71	3.9	62.5	>62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	7.8	62.5	62.5	62.5	7.8	0.1		
74	15.6	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	15.6	>62.5	>62.5	>62.5	15.6	0.1		
75	31.3	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	>62.5	15.6	>62.5	>62.5	>62.5	15.6	1.0		
65	1.0	3.9	7.8	3.9	7.8	3.9	3.9	1.0	7.8	15.6	15.6	1.95	0.01		
66	1.0	1.95	3.9	7.8	7.8	7.8	3.9	1.95	15.6	7.8	15.6	1.95	0.01		
67	1.0	1.95	15.6	7.8	7.8	7.8	3.9	1.95	31.3	31.3	15.6	3.9	0.01		

TABLA A (Cont.)

Actividad Antibacteriana y Antifúngal

CORR. EJ. No.	MIC (mcg/ml)														Actividad Preventiva de Placa Concentrada (%)
	In Vitro														
	S. Aureus Smith	E. coli Vogel	K pneum. 39645	P. mirab. MGH-1	Ps. aerug. MGH-2	E. coli AB1932-1	E. coli 100/B22	S. coli pyrogen. C203	A. niger 16404	C. albicans 10231	C. albicans MISC.	T. menta. 9129	Activa	Inactiva	
68	1.95	7.8	31.3	7.8	15.6	15.6	15.6	3.9	15.6	15.6	15.6	3.9	0.01		
69	1.95	7.8	31.3	15.6	15.6	31.3	15.6	3.9	15.6	15.6	15.6	3.9	0.1		
49	0.5	1.0	1.95	3.9	15.6	1.95	1.95	1.0	7.8	1.95	1.95	1.0	0.004		
64B	1.0	1.95	3.9	1.95	7.8	1.95	7.8	1.0	7.8	1.95	3.9	1.0	0.01		
41C	0.5	1.0	1.95	3.9	3.9	1.0	1.0	0.5	3.9	1.0	1.0	1.0	0.1		
30	1.95	>62.5	>62.5	>250	>62.5	>62.5	>62.5	3.9	31.3	15.6	7.8	1.0		1.0	
83	1.95	15.6	125	125	125	7.8	15.6	3.9	125	125	125	125			
84	1.44	23.2	92.6	92.6	92.6	5.8	11.6	1.0	23.2	23.2	46.3	5.8			
85	31.3	500	500	500	500	-	-	-	500	500	-	250			
86	250	500	500	500	500	-	-	-	31.3	500	-	-			

TABLA B

Efecto de Suero en Actividad Bacteriostática

MIC (mcg/ml) contra Bacteria Indicada

Corr. al Ej. No.	S. Aureus ATCC 6538			E. Coli ATCC 8739		
	0% de Suero	40% de Suero	Mult. Incremento	0% de Suero	40% de Suero	Mult. Incremento
79B	0.25	7.8	32	0.5	15.6	32
22	0.25	3.9	16	0.5	3.9	8
33	0.125	1.95	16	0.25	3.9	16
26	0.125	1.95	16	0.5	7.8	16
24	0.125	1.95	16	0.25	7.8	32
58	0.25	3.9	16	0.5	15.6	32
3	0.39	3.12	8	0.78	25.0	32
1D	0.195	3.12	16	1.56	25.0	16
7	0.10	1.56	16	0.39	12.5	32
5C	0.10	3.12	32	0.78	25.0	32
13	0.25	31.2	128	1.0	31.2	32
11	0.5	7.8	16	0.5	31.2	64
9C	0.5	7.8	16	1.0	62.5	64
29C	0.5	7.8	16	3.9	62.5	16
41C	0.25	7.8	32	1.0	62.5	64
83	0.78	6.25	8	0.78	6.25	8
84	3.12	12.5	4	1.56	6.25	4

TABLA C

Potencial y Efecto de Mancha por Saliva

en Actividad Preventiva de Placa Dental

Corr. al Ej. No.	Actividad Preventiva de Placa Dental en una concentración efectiva mínima (%) de saliva al 50%	Concentración de Mancha (%)
27		0.05
24	Aprox. 0.005	0.05
25		0.05
58	Aprox. 0.005	0.05
59		0.05
56	0.1	0.05
3	0.1	0.05
4	Aprox. 0.005	0.005
5C	0.05 ¹	0.005
6		0.005
13		0.005
14	0.1	0.05
11	0.05	0.05
12		0.05
9C	Aprox. 0.005	0.05
10	0.005	0.05
44A	0.005	0.05
47		0.004
29C		0.004
50		0.004
51		0.004
49		0.005

1. No hay crecimiento bacteriano a esta concentración, se forma la placa a 0.005,

TABLA D

Toxicidad Oral Aguda (ALD₅₀)

Corr. al Ej. No.	Solución o. Suspensión	Dosis, mg/kg de Material total	Mortandad	
			24 hrs	7 días
23	Solución Acuosa	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	1/3	1/3
		1000	3/3	3/3
		7-días ALD ₅₀ = 625 mg/kg		
26	Suspensión en 17 G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	0/3
		7-días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
27	Solución Acuosa	125	0/3	1/3
		250	0/3	0/3
		500	1/3	1/3
		1000	1/3	3/3
		7-días ALD ₅₀ = 250 mg/kg		
24	Suspensión en 17 G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	1/3
		1000	0/3	0/3
		7-días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
25	Solución Acuosa	250	1/3	1/3
		500	1/3	1/3
		1000	3/3	3/3
		7-días ALD ₅₀ = 500 mg/kg		
3	Suspensión en 17 G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	1/3
		1000	1/3	1/3
		7-días ALD ₅₀ = 1000 mg/kg		
4	Suspensión en 17 G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	0/3
		7-días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
2	Suspensión en 17 G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	2/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	1/3
		7-días ALD ₅₀ = 1000 mg/kg		
8	Solución Acuosa	125	0/3	0/3
		250	1/3	1/3
		500	2/3	3/3
		1000	3/3	3/3
		7-días ALD ₅₀ = 315 mg/kg		

(Cont'd.)

Tabla D (Cont.)

Corr. al Ej.No.	Solución ó Suspensión	Dosis, mg/kg		Mortandad	
		Material	Total	24 hrs	7/días
5C	Suspension en 1% G.T.	125		0/3	0/3
		250		0/3	0/3
		500		0/3	0/3
		1000		1/3	1/3
		7 días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg			
6	Solución Acuosa	125		1/3	1/3
		250		0/3	1/3
		500		2/3	2/3
		1000		3/3	3/3
		7 días ALD ₅₀ = 315 mg/kg			
1D	Suspension en 1% G.T.	125		0/3	0/3
		250		0/3	0/3
		500		1/3	1/3
		1000		2/3	2/3
		7 días ALD ₅₀ = 750 mg/kg			
11	Suspension en 1% G.T.	125		0/3	0/3
		250		0/3	0/3
		500		0/3	1/3
		1000		0/3	0/3
		7 días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg			
12	Solución Acuosa	125		0/3	0/3
		250		0/3	0/3
		500		1/3	1/3
		1000		2/3	2/3
		7 días ALD ₅₀ = 750 mg/kg			
9C	Suspension en 1% G.T.	125		0/3	0/3
		250		0/3	0/3
		500		0/3	0/3
		1000		0/3	0/3
		7 días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg			
10	Solución Acuosa	125		0/3	0/3
		250		0/3	0/3
		500		0/3	0/3
		1000		0/3	0/3
		7 días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg			

(cont.)

TABLA D (Cont.)

Corr.al Ej.No.	Solución or Suspensión	Dosis mg/kg de Material Total	Mortandad	
			24 hrs	7 Días
58	Suspension en 1% G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	0/3
		7 Días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
59	Solución Acuosa	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	1/3	2/3
		1000	1/3	1/3
		7 Días ALD ₅₀ = 750 mg/kg		
56	Suspension en 1% G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	1/3	1/3
		7 Días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
14	Suspension en 1% G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	1/3
		7 Días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
44A	Suspension en 1% G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	0/3
		7 Días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
29C	Suspension en 1% G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	0/3
		7 Días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		
41C	Suspension en 1% G.T.	125	0/3	0/3
		250	0/3	0/3
		500	0/3	0/3
		1000	0/3	0/3
		7 Días ALD ₅₀ = >1000 mg/kg		

1. G.T. = Goma Tragacanto.

1. Un procedimiento para preparar un alcano de bispiridinio que tiene las Fórmulas I ó II (de la presente) en donde la Fórmula I:

Y es un grupo alquileo que contiene de 4 a 18 átomos de carbono y que separa los dos grupos 4-(R-NH)-L-piridinilo mediante de 4 a 18 átomos de carbono;

R es un grupo de alquilo que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, bencilo o fenilo substituido mediante metilendioxi o uno o dos substituyentes de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, ciano, o trifluometilo; y

en la Fórmula II

R es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1 a 15 átomos de carbono, o bencilo;

Q es metilo o cloro;

v es un entero de 0 a 4; y en donde las Fórmulas I y II:

x es 1, 2 ó 3

A es un anión

a es 1 ó 3;

n es 1 - ó 2; y

en donde $(n) (2) = (n) (x)$;

caracterizado haciendo reaccionar dos moles de una 4-(α -amino) piridina que tiene la fórmula III 9 de la presente) con un mol de un alcano disustituido que tiene la fórmula IV (de la presente) o con un mol de un xileno alfa, alfa'-disustituido que tiene la fórmula V (de la presente) E en la fórmula III corresponde a A en la fórmula I cuando se produce un compuesto de la fórmula I y E en la fórmula III corresponde a B en la fórmula II cuando se produce un compuesto de la fórmula II y A es cloro, bromo, yodo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, bencelsulfoniloxi, o-p-toluenesulfoniloxi, A en el compuesto resultante de las fórmulas I ó II corresponde a Z, y, si se desea, A se reemplaza con otro anión deseado.

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado por preparar un compuesto de la fórmula I en donde E es un grupo alquilo que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, de preferencia de 7 a 9 átomos de carbono.

3. Un procedimiento para preparar dibromuro de 1,10-bis- \sphericalangle 4-(propilamino)-1-piridinil/decano caracterizado por hacer reaccionar dos moles de 4-(propilamino)-piridina con un mol de 1,1-dibromodecano.

4. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la Fórmula I se prepara mediante la reacción del compuesto de la Fórmula III con un compuesto de la Fórmula IV.

5. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la Fórmula II se prepara mediante la reacción del compuesto de la Fórmula III con un compuesto de la Fórmula V.

6. Un procedimiento para preparar un alcano de bispiridinio.

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

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

Madrid,

24. FEB. 1977

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder