DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 715

REQUERENTE: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, britânica, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ALIL-AMÓNIO POLIMÉRICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Fergus McTaggart e Graham John Smith

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

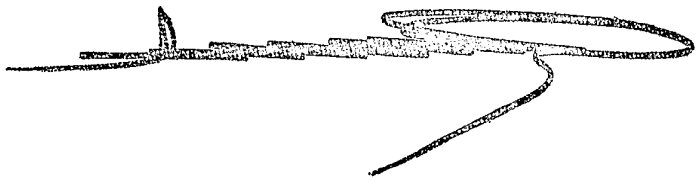
Grã Bretanha, 7 de Dezembro de 1990 e 10 de Maio de 1991 sob os nºs. 9026616.4 e 9110180.8, respectivamente.

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, Inglaterra, (inventores: Fergus McTaggart e Graham John Smith, residentes na Inglaterra), para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ALIL-AMÓNIO POLIMÉRICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM".**

D E S C R I Ç Ã O

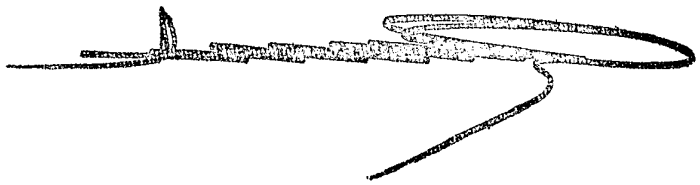
DOMÍNIO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a novos derivados de azoto e mais particularmente refere-se a novos produtos poliméricos que contêm grupos de amónio quaternário, sendo esses materiais valiosos para reduzir os elevados níveis de lipoproteínas de alta densidade (LAD) de plasma sanguíneo e seus componentes lipóides tais como o colesterol. Esses elevados níveis de LAD e de colesterol estão frequentemente associados a doenças vasculares e estados afins tais como a aterosclerose e a doença cardíaca coronária. A presente invenção proporciona também processos para a sua preparação e para a preparação de composições farmacêuticas que contêm esses novos derivados de azoto, proporcionando ainda método de tratamento terapêuticos e/ou profiláticos através da administração desses derivados de azoto.



ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Existem diversos agentes bem conhecidos que reduzem os elevados níveis de LAD e de colesterol, por exemplo, os agentes hipocolesterolémicos tais como clofibrato, inibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), tais como a simvastatina e a fluvastatina e também os agentes que actuam proporcionando complexos com os ácidos de bílis no sistema intestinal. Como exemplo ilustrativo deste último tipo de agentes refere-se a conhecida colestiramina descrita, inter alia, na patente inglesa com o nº de série 929 391 e a qual é uma resina de polistireno reticulado em que uma proporção das unidades de estireno suportam o grupo trimetil-amónio iónico. Admite-se que muitos desses agentes actuam capturando os ácidos da bílis no interior do tracto intestinal reduzindo consequentemente os níveis de ácidos da bílis que circulam no sistema entero-hepático e proporcionando a substituição dos ácidos da bílis por síntese no fígado a partir do colesterol, fazendo com que a partir dessa síntese, inter alia, haja uma redução dos níveis colesterol sanguíneo circulante. A utilização de agentes capturadores dos ácidos biliares tais como a colestiramina e o colestipol para o tratamento de estados tais como a hipercolesterolemia familiar é um processo conhecido, recorrendo-se também à sua utilização para evitar ou para limitar a progressão de doenças tais como a doença cardíaca coronária associada aos elevados níveis de lípidos sanguíneos tais como o colesterol e também para aliviar estados adversos que afectam o tracto intestinal tais como a diarreia. Todavia continua a existir a necessidade de procurar novos agentes alternativos, em particular devido ao facto de muitos dos agentes existentes não serem particularmente poderosos e exibirem efeitos secundários adversos. Deste modo, é frequentemente necessário administrar quantidades comparativamente grandes (até 25 g diáriamente) dos agentes poliméricos actualmente disponíveis tais como a colestiramina e o colestipol para se conseguir obter um efeito benéfico. É difícil conseguir uma boa aceitação por parte do paciente com regimes de dosagem que implicam quantidades tão grandes de agentes poliméricos com um sabor relati-



vamente desagradável.

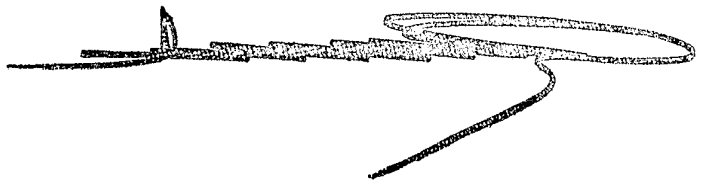
As substâncias poliméricas derivadas de poli(alil-amina) insolúveis são conhecidas há já algum tempo, por exemplo, conforme descrito no pedido de patente europeia publicada com o nº 143 328. Todavia não eram conhecidas pelo seu valor como agentes farmacêuticos. Descobriu-se agora, e é isto que constitui a base da presente invenção, que exista uma série de novos derivados poliméricos de alil-amina contendo grupos de amónio quaternário que possuem uma actividade útil proporcionando a redução dos níveis de esterol do plasma (por exemplo, os níveis do colesterol) para doses relativamente baixas e com uma propensão reduzida no que diz respeito à produção de efeitos secundários significativos.

DESCRIÇÃO DA PRESENTE INVENÇÃO

Em conformidade com a presente invenção proporciona-se um derivado de alil-amónio polimérico (D1) expandível e insolúvel que contém praticamente, segundo uma ordem aleatória:

(i) pelo menos 10% (molar) de unidades estruturais de propil-amónio quaternário possuindo a fórmula I empírica (adiante representada) em que um dos radicais R^1, R^2 e R^3 representa um grupo alquilo(C_1-C_{16}), ciclo-alquilo(C_4-C_{12}) ou fenil-alquilo (C_1-C_4), suportando este último radical fenilo facultativamente um ou dois substituintes, seleccionados independentemente entre halogéneo, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4); outro dos radicais R^1, R^2 e R^3 representa um grupo alquilo(C_1-C_4); e o outro dos radicais R^1, R^2 e R^3 representa um grupo alquilo(C_1-C_4) que suporta facultativamente um substituinte carbamoílo, ou representa um grupo alquilo(C_2-C_4) que suporta um substituinte hidróxi num átomo diferente de um átomo de carbono na posição α; e o símbolo Y representa um anião fisiológicamente aceitável;

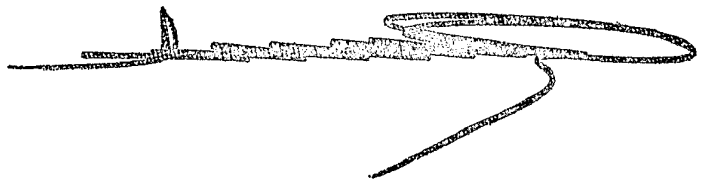
(ii) aproximadamente entre 0,5 e 10% (molar) de unidades estruturais reticulantes que possuem praticamente a fórmula IIa



e/ou IIb empírica (adiante representada) em que os símbolos R^5, R^6, R^7 e R^8 representam independentemente o átomo de hidrogénio ou possuem uma das significações definidas para os radicais R^1 R^2 e R^3 conforme referido antes; um dos radicais R^9 e R^{10} representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) e o outro dos radicais R^9 e R^{10} possui uma das significações definidas para os radicais R^1, R^2 e R^3 conforme referido antes; o símbolo Y possui uma das significações definidas antes; e o símbolo X representa um grupo reticulante; e

(iii) a parte restante é praticamente constituída por unidades estruturais de propil-amino, possuindo a fórmula III empírica (adiante representada) em que os radicais R^{11} e R^{12} representam independentemente o átomo de hidrogénio ou possuem uma das significações definidas para os radicais R^1, R^2 e R^3 conforme referido antes, e o símbolo Y possui as significações definidas antes; possuindo esse derivado D1 a propriedade de aumentar de volume aproximadamente entre 2 e 200 vezes numa mistura constituída por água, por uma solução aquosa de cloreto de sódio a 0.15M e por etanol.

Faz-se observar que os derivados de alil-amónio poliméricos D1 podem possuir um peso molecular indeterminadamente elevado uma vez que a reticulação proporciona uma matriz polimérica incluindo as unidades estruturais repetitivas de fórmulas IIa e/ou IIb. Também se faz observar que os grupos reticulantes contidos em qualquer derivado de alil-amónio polimérico particular D1 em conformidade com a presente invenção podem ser unidades estruturais iguais ou diferentes de fórmula empírica IIa ou IIb, isto é, podem diferir no grau de substituição nos átomos de azoto. Além disso, faz-se observar que os derivados de alil-amónio poliméricos D1 podem englobar unidades estruturais de propil-amónio quaternário fórmula I empírica a qual possui diferentes combinações das significações definidas para os radicais R^1, R^2 e R^3. Por outro lado, embora unidades estruturais de fórmula IIa, IIb, e III revelem átomos de azoto numa configuração catiónica quaternária, é evidente para os especialistas na matéria que, em resultado de factores



especiais e indutivos, os derivados D1 também podem conter uma pequena proporção de unidades estruturais análogas nas quais o átomo de azoto se encontre presente sob a forma de um grupo amino livre, primário não carregado , secundário ou terciário, isto é, em que esteja presente o anião Y.

Como grupos ilustrativos representados pelos radicais R^1, R^2 e R^3 refere-se, por exemplo: no caso dos grupos alquilo(C_1-C_{16}), considera-se os grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butil, 3-metil-butilo, hexilo, heptilo, octilo, monilo, decilo, undecilo, dodecilo e tetradecilo [entre estes grupos são particularmente interessantes os grupos metilo, butilo, 3-metil-butilo, hexilo, octilo e dodecilo];

no caso dos grupos alquilo(C_1-C_4)) considera-se os grupos metilo, etilo, propilo e butilo;

no caso dos grupos alquilo(C_1-C_4) que suportam facultativamente um radical carbamoílo considera-se os grupos metilo, etilo, propilo e butilo que suportam facultativamente um substituinte carbamoílo;

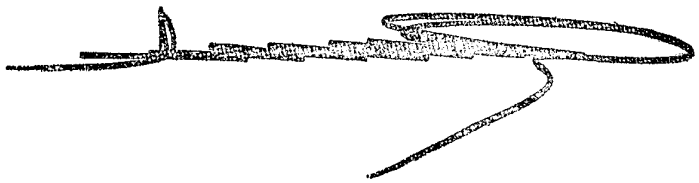
no caso dos radicais alquilo(C_2-C_4) que suportam um substituinte hidróxi num átomo diferente de um átomo de carbono na posição α considera-se os grupos 2-hidróxi-etilo, 3-hidróxi-propilo e 4-hidróxi-butilo;

no caso dos grupos ciclo-alquilo considera-se os grupos ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-octilo e ciclo-dodecilo; e

no caso dos grupos fenil-alquilo considera-se os grupos benzilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo e 3-fenil-propilo

As significações particulares para os radicais R^8 ou R^9 no caso de representarem grupos alquilo(C_1-C_4) são, por exemplo, metilo, etilo ou propilo.

Os substituintes particulares que podem estar presentes num grupo fenilo no caso de um dos radicais R^1, R^2 e R^3 representar um grupo fenil-alquilo são, por exemplo:



nos casos dos átomos de halogéneo refere-se os átomos de fluoro cloro e bromo;
no caso dos grupos alquilo refere-se os grupos metilo, etilo e isopropilo; e
no caso dos grupos alcoxi refere-se os grupos metóxi e etóxi.

As significações particulares para os radicais R^1, R^2 e R^3 são, por exemplo, metilo, butilo, hexilo, 3-metil-butilo, octilo, dodecilo ou benzilo para um deles e para os outros dois considera-se o grupo metilo.

Um grupo específico de significações para o grupo X reticulante engloba, por exemplo: polimetileno possuindo até 14 átomos de carbono (tal como os grupos trimetileno, tetrametileno, hexametileno, octametileno, decametileno e dodecametileno), contendo facultitativamente um ou vários substituintes hidróxi (tal como os grupos 2-hidroxi-trimetileno e 2,7-di-hidroxi-octametileno); e grupos poli(etileno-oxi)etileno de fórmula $-[CH_2-CH_2O]_nCH_2CH_2-$ na qual o símbolo n representa o inteiro compreendido entre 1 e 6 (tal como o grupo tri(etileno-oxi)etileno). As significações particularmente preferenciais para o símbolo X englobam, por exemplo, os grupos trimetileno, 2-hidroxi-trimetileno e dodecametileno.

As significações particulares para o anião Y fisiologicamente aceitável englobam, por exemplo, os iões de ácidos fortes tais como os haletos (especialmente o cloreto) os sulfatos e fosfatos, e também os iões obtidos a partir de ácidos orgânicos tais como os iões acetato, propionato, lactato, citrato, tartrato e gluconato.

Um grupo particular de derivados D2 de alil-amónio poliméricos de acordo com a presente invenção engloba os derivados D1 definidos anteriormente em que a quantidade total de unidades que contêm grupos amino substituídos quaternários possuindo as fórmulas I, IIa e/ou IIb estruturais

empiricas constitui pelo menos 15% (percentagem molar) do derivado de alil-amónio polimérico.

Um outro grupo particular de derivados D3 de alil-amónio polimérico da presente invenção engloba D1 ou D2 definidos antes em que para além da existência de pelo menos 75 % de unidades estruturais de fórmula I, o grupo $-NR^1(R^2)(R^3)$ é seleccionado entre os grupos de fórmulas $-N(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$(butilo) $-N(CH_3)_2$(hexilo), $-N(CH_3)_2$(3-metilo-butilo), $-N(CH_3)_2$(benzilo), $-N(CH_3)_2$(octilo) e $-N(CH_3)_2$(dodecilo).

Uma significação preferencial para o grupo X ligante na fórmula empírica IIa, por exemplo, um grupo trimetileno ou dodecametileno.

Os derivados de amina poliméricos-preferênciais aumentarão de volume, de uma forma geral, cerca de 3 a 75 vezes numa mistura de água, de uma solução aquosa cloreto de sódio 0.15M e de etanol.

O grupo preferencial de derivados pliméricos D4 da presenta invenção engloba os derivados de alil-amónio poliméricos expandíveis e insolúveis constituidos essencialmente, segundo uma ordem aleatória qualquer:

(i) pelo menos 60% (percentagem molar) de unidades estruturais de propil-amónio quaternário de fórmula empírica I na qual o grupo $-NR^1(R^2)(R^3)$ pode ser seleccionado entre $-N(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$(butilo), $-N(CH_3)_2$(hexilo), $-N(CH_3)_2$(octilo) ou $-N(CH_3)_2$(dodecilo);

(ii) cerca de 3 a 8 % (percentagem molar) de unidades estruturais reticulantes que possuem praticamente a formula empírica IIa na qual o grupo de fórmula $-N(R^5)(R^6)-X-N(R^7)(R^8)-$ seleccionado entre os grupos $-N(CH_3)_2.CH_2.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2-$, $-NH(CH_3).CH_2CH_2.CH_2.N(CH_3)_2-$ ou $-NH(CH_3).CH_2.CH_2.CH_2.NH(CH_3)-$; e

(iii) a parte é praticamente constituida por unidades estruturais de propil-amino de fórmula empírica III na qual o grupo $-NH(R^{11})(R^{12})$ representa $-NH(CH_3)_2$;

o símbolo Y representa um haleto (especialmente um cloreto) ou representa um anião de um ácido orgânico fisiológicamentee aceitável (especialmente um citrato);
e cujos derivados possuem a propriedade de aumentarem de volume pelo menos num solvente seleccionado entre água, de uma solução aquosa de cloreto de sódio 0.15M e etanol, aproximadamente 3 a 30 vezes.

As formas de base livre correspondentes dos derivados de alil-amónio poliméricos D1, D2, D3 e D4 podem ser obtidas facilmente a partir das correspondentes formas salinas por remoção do ácido correspondente ao anião Y, por exemplo, por tratamento com uma base forte tal como um hidróxido de um metal alcalino, por exemplo, o hidróxido de sódio. Embora os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção sejam geralmente mais estáveis e fácilmente isoláveis como formas salinas definidas antes, as correspondentes formas de base livre dos derivados de alil-amónio poliméricos D1, D2, D3 e D4 também são úteis, por exemplo, quando for necessário produzir um sal que contenha um anião alternativo por reacção com o ácido adequado de fórmula HY em que o símbolo Y possui as significações definidas antes, considerando-se englobados como um dos aspectos da presente invenção.

Faz-se observar que para a forma de base livre dos dervados D1 de alil-amónio poliméricos e o anião representado pelo símbolo Y deverá ser o grupo hidróxido. Deve subentender-se que nestas formas de base livre:

(a) os próprios grupos reticulantes de fórmula IIa empírica podem conter um ou dois grupos de hidróxido de amónio quaternário, ou grupos amino secundários ou terciários;

(b) os próprios grupos reticulantes de fórmula IIb empírica podem conter um grupo de hidroxido de amónio quaternário, ou um grupo amino terciário; e

(c) os próprios grupos propil-amino de fórmula III empírica podem conter um grupo amino primário, secundário ou terciário;

dependendo em cada caso da natureza dos substituintes R^5 a R^{12} ali contidos.

Os derivados típicos de alil-amónio poliméricos da presente invenção encontram-se descritos mais adiante nos Exemplos. Entre esses derivados aqueles que possuem interesse particular são, por exemplo, produzidos em conformidade com os procedimentos descritos nos Exemplos 2, 36, 38, 48, 52 e 58, constituindo esses derivados, sob a forma do sal cloreto referido (ou noutra forma alternativa de sal) um aspecto adicional da presente invenção.

Os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção podem ser preparados em conformidade com procedimentos normalizados bem conhecidos na especialidade para a produção de aminas poliméricas análogas. Adicionalmente a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico tal como definido antes recorrendo a um procedimento análogo.

Um processo preferencial da presente invenção caracteriza-se por se efectuar a alquilação de um derivado de poli(alil-amina) reticulado (E) o qual é constituido praticamente, segundo uma ordem aleatória qualquer:

(i) pelo menos 10% (percentagem molar) de unidades estruturais de propil-amino substituido secundário e/ou terciário de fórmula (IV) empírica (adiante representada) em que um dos radicais R^{13} e R^{14} representa um grupo al-

quilo(C_1-C_{16}), ciclo-alquilo(C_4-C_{12}) ou fenil-alquilo(C_1-C_4) facultativamente substituido conforme definido antes; e o outro dos radicais R^{13} e R^{14} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) que suporta facultativamente um grupo carbamoílo, ou representa um grupo alquilo(C_2-C_4) que suporta um substituinte hidróxi num átomo de carbono na posição α;

(ii) cerca de 0.5 a 10% (percentagem molar) de unidades estruturais reticulantes que possuem praticamente as fórmulas empíricas Va, Vb e/ou Vc (adiante representadas) em que os radicais R^{15}, R^{16} e R^{17} representam independentemente um átomo de hidrogénio ou possuem uma das significações definidas para os radicais R^{13} e R^{14} na alínea (1) anterior, e os radicais R^{18}, R^{19}, R^{20} e R^{21} possuem independentemente qualquer das significações definidas para os radicais R^{13} e R^{14} definidas na alínea (i) anterior com excepção do átomo de hidrogénio e na fórmula Vc o s símbolo Y representa um anião; e

(iii) a parte restante é praticamente constituída por unidades estruturais de propil-amino de fórmula VI (adiante representada) em que o R^{22} possui uma das significações definidas para os radicais R^{13} e R^{14} anteriormente definidas com excepção do átomo de hidrogénio;

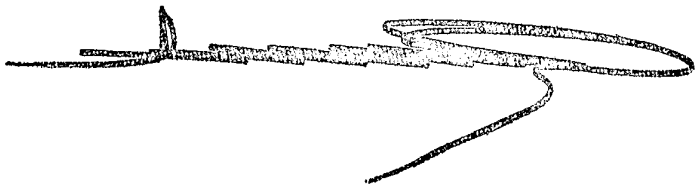
por reacção de um agente de alquilação adequado; assim se introduzindo pelo menos (10% (percentagem molar) de grupos amino quaternário substituído tal como definido antes para os derivados D1, D2, D3 e D4.

As significações especificas para os radicais genéricos R^{13} - R^{21} e para o anião representado pelo símbolo Y englobam, por exemplo, as que foram definidas para os radicais genéricos análogos exemplificados para os derivados D1, D2, D3 e D4 referidos antes.

A presente invenção proporciona também um derivado de alil-amónio polimérico em conformidade com o processo anterior ou recorrendo a uma sua variação química óbvia, por exemplo, conforme ilustrado nos Exemplos adiante descritos. Uma dessas variantes que pode ser utilizada convenientemente quando são necessários grupos amino quaternário diferentemente substituídos nos derivados de alil-amónio poliméricos D1, D2, D3 ou D4 consiste em efectuar a reacção de alquilação em dois passos utilizando primeiro um dos agentes de alquilação e utilizando depois o outro agente de alquilação necessário, por exemplo, utilizando primeiro quantidades adequadas de agente de alquilação de peso molecular superior e utilizando depois o agente de alquilação de peso molecualr inferior.

Deve subentender-se na presente memória descritiva que o termo "alquilação" engloba a introdução de grupos alquilo, ciclo-alquilo e fenil-alquilo. A reacção de alquilação pode ser efectuada por qualquer procedimento de alquilação normalizado bem conhecido na especialidade química, por exemplo, por reacção de um brometo ou iodeto de alquilo, ciclo-alquilo ou fenil-alquilo adequado, ou com um agente de alquilação análogo tal como um sulfato de dialquilo, para proporcionar o correspondente derivado de alil-amónio polimérico em que o símbolo Y representa um brometo ou iodeto (ou um sulfato ou um alquil-sulfato no caso de se utilizar sulfato de dialquilo como agente de alquilação). O processo de alquilação realiza-se convenientemente em presença de um solvente ou diluente adequado, por exemplo, o etanol, o propanol ou a N,N-dimetil-formamida e a uma temperatura compreendida entre 20 e 80ºC.

Faz-se observar que no caso de ser necessário um anião diferente daquele que é produzido pela reacção de alquilação, esse anião pode ser obtido, por exemplo, fazendo reagir o referido derivado de alil-amónio polimérico com uma solução de um sal adequado de fórmula geral $M.Y^1$ na qual o símbolo M representa um metal alcalino ou representa um metal alcalino-terroso (especialmente o sódio ou o potássio) e o sím-

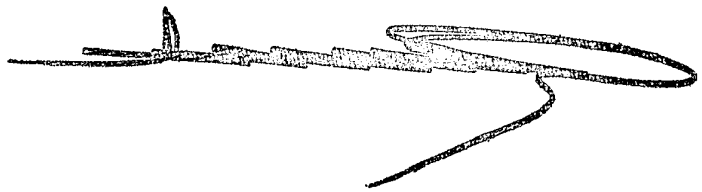


bolo Y^1 representa o anião. Em alternativa é possível converter o derivado de alil-amónio polimérico na sua forma de base livre, por exemplo, por reacção com uma solução de um hidróxido de um metal alcalino tal como o hidróxio de sódio ou de potássio, sendo possível fazer reagir depois essa forma de base livre com um ácido adequado de fórmula geral H.^{1} na qual o símbolo Y^1 representa o anião desejado.

Os derivados de poli(alil-amina) E reticulados iniciais representam ainda outro aspecto da presente invenção e podem ser preparados recorrendo a diversos procedimentos alternativos, por exemplo, conforme descrito adiante nos Exemplos. Os procedimentos típicos são os seguintes:

(a) Reacção de uma poli(alil-amina) de cadeia linear de fórmula geral VII adiante representada na qual o símbolo m representa um número inteiro e que possui um peso molecular médio compreendido no intervalo aproximado entre 7000 e 85000, com um aldeído de fórmula geral R^{23}.CHO em que o radical R^{23} representa hidrogénio, alquilo(C_1-C_{15}), fenilo ou fenil-alquilo(C_1-C_3), suportando o radical fenilo nestes dois ultimos grupos facultativamente, como substituinte, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4), ou com uma cetona(C_3-C_{16}) acíclica ou com uma cetona(C_4-C_{12}) cíclica, sob condições redutoras seguindo-se facultativamente a reacção com um agente reticulante adequado.

As significações particulares para o radical R^{23} englobam, por exemplo, o átomo de hidrogénio e as correspondentes significações definidas para os radicais R^{13} ou R^{14} (com excepção do grupo metilo) possuindo pelo menos um átomo de carbono terminal. Deste modo, sempre que é necessário um derivado E um radical R^{13} ou R^{14} representa o grupo butilo utiliza-se um aldeído de fórmula geral R^{23}.CHO na qual o radical R^{21} representa o grupo propilo, isto é, o butiraldeído. De modo idêntico, no caso se pretender um derivado em que o derivado R^{13} ou R^{14} representa um grupo alquilo ramificado em α

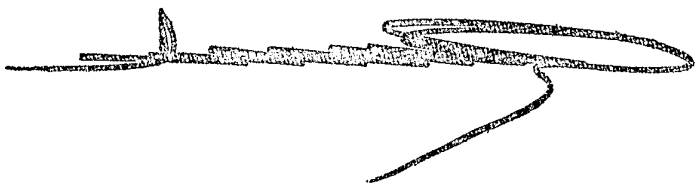


utiliza-se a cetona correspondente. Faz-se observar que no caso de o aldeido de fórmula geral $R^{23}.CHO$ ser o formaldeído então obtem-se geralmente um derivado E em que os radicais R^{13} e R^{14} representam ambos o grupo metilo.

O procedimento (a) é o exemplo de uma reacção designada por alquilação redutiva, podendo ser utilizadas condições de redução geralmente análogas à que são bem conhecidas na especialidade para esse tipo de reacções. As condições de redução são geralmente conseguidas utilizando um agente redutor adequado tal como um boro-hidreto ou um ciano-boro-hidreto de um metal alcalino, por exemplo, o boro-hidreto ou o ciano-boro-hidreto de sódio ou de potássio. De um modo geral a reacção de alquilação redutiva do procedimento (a) efectua-se a uma temperatura compreendida no intervalo aproximado de 5 a 30ºC e convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela. No processo (a) pode utilizar-se convenientemente um solvente ou um diluente adequado tal como um alcanol(C_1-C_4), o tetra-hidrofurano ou o éter t-butil-metílico.

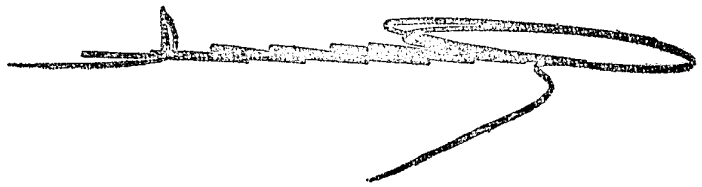
(b) Quando for necessário um derivado E no qual os radicais R^{13} e R^{14} representem ambos o grupo metilo, efectua-se a reacção de uma poli(alil-amina) de cadeia linear de fórmula geral VII na qual o símbolo n representa um número inteiro e cujo peso molecular médio varia aproximadamente entre 7000 e 85000, com formaldeído em presença de ácido fórmico, seguindo-se facultativamente a reacção com um agente reticulante adequado.

O procedimento (b) é um exemplo da reacção de metilação redutiva bem conhecida de Eschweiler-Clarke, podendo ser utilizadas condições idênticas às que são conhecidas para as reacções de metilação análogas, por exemplo, utilizando um excesso de formaldeído (convenientemente em solução aquosa) em ácido fórmico, a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 60 e 100º C e convenientemente à temperatura de refluxo da mistura de reacção ou para valores de temperatura muito próximos desse valor.

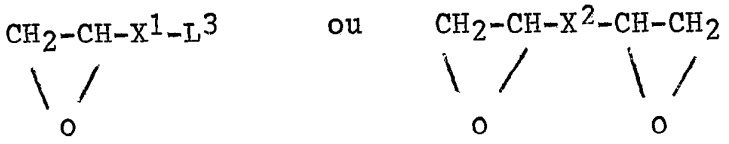


As poli(alil-aminas) de cadeia linear de fórmula geral VII são geralmente conhecidas ou podem ser preparadas recorrendo a procedimentos bem conhecidos na especialidade para a preparação de compostos análogos. A título de referência indica-se que existe uma descrição no pedido de patente europeia publicado com o nº 95 233 e que se encontram comercialmente disponíveis em Nitto Boseki Company Ltd., de Fukushima-Ken, Japão.

Deve subentender-se que em muitos casos (e especialmente quando se pretender introduzir um grupo alquilo(C_2-C_6) de cadeia linear) o procedimento de alquilação redutiva pode introduzir uma proporção de unidades estruturais reticulantes de fórmula Va no derivado de alil-amónio polimérico, dependendo a proporção introduzida de factores tais como a estereoquímica relativa de reagentes de fórmula VII e do componente cetona ou aldeído (podendo este último ser utilizado convenientemente sob a forma dos seus hidrato ou acetal). Esta reacção designada por auto-reticulante pode por si só ser suficiente para conferira necessária capacidade expansiva aos eventuais derivados de alil-amónio poliméricos D da presente invenção fazendo com que sejam adequados para os fins farmacêuticos referidos antes. Todavia, noutros casos, por exemplo, quando se pretender introduzir um grupo alquilo ramificado em β utilizando um aldeído adequado, ou quando se pretender introduzir um grupo alquilo ramificado em α utilizando uma cetona acíclica ou cíclica, não ocorre praticamente nenhuma ou muito fraca reticulação durante o procedimento (a) de alquilação redutiva. Nesses casos é necessário reticular especificamente a poli (N-alquil-alil-amina) de cadeia linear inicialmente formada fazendo-a reagir com um agente reticulante adequado, por exemplo, um agente de fórmula geral L^1-X-L^2 na qual o símbolo X possui as significações definidas antes e os símbolos L^1 e L^2 representam grupos removiveis adequados tais como cloretos, brometos, iodetos, metano-sulfonatos, benzeno-sulfonatos ou p-toluenо-sulfonatos. Em alternativa, no caso dos derivados em que o símbolo X representa um grupo polimetileno(C_3-C_{14}) que

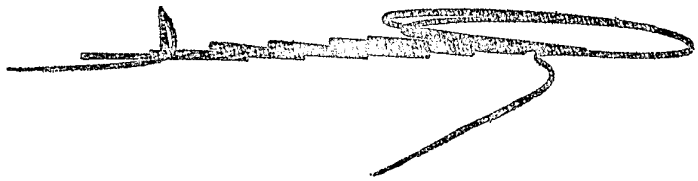


suporta um grupo hidróxi no segundo átomo de carbono ou um grupo polimetileno(C_4-C_{14}) que suporta dois grupos hidróxi num segundo e no penúltimo átomos de carbono o agente reticulante pode ser pelos derivados adequados de epóxi ou diepóxi de fórmula geral:



na qual o símbolo X^1 representa um grupo polimetileno(C_1-C_{12}), o símbolo X^2 representa um grupo polimetileno(C_1-C_{10}) e o símbolo L^3 representa um grupo removível adequado tal como os que foram definidos anteriormente para os símbolos L^1 ou L^2. Essas reacções reticulantes específicas podem ser efectuadas facultativamente em presença de uma base, por exemplo, em presença de um hidróxido ou de um carbonato de um metal alcalino tal como o hidróxido de sódio ou o carbonato de potássio, efectuando-se convenientemente em presença de um solvente ou diluente adequado tal como a N,N-dimetil-formamida e para valores de temperatura compreendidos por exemplo no intervalo entre 10 e 50ºC. As condições referidas antes para a reacção reticulante podem ser modificadas convenientemente incluindo na mistura de reacção um solvente ou diluente não misciveis, por exemplo, o tolueno, o xileno ou o clorobenzeno, de modo a produzir-se uma emulsão. As condições gerais para efectuar essa reacção reticulante modificada encontram-se descritas, por exemplo, no pedido de patente norte americana com o número de série 4 605 701.

O procedimento (a) ou (b) pofr ser modificado convenientemente reticulando primeiro uma poli(alil-amina) de cadeia linear de fórmula geral VII por reacção com um agente reticulante tal como um composto de fórmula geral L^1-X-L^2 definida antes e realizando depois uma reacção de alquilação redutiva com o componente aldeído ou cetona e com um agente de redução definido antes.

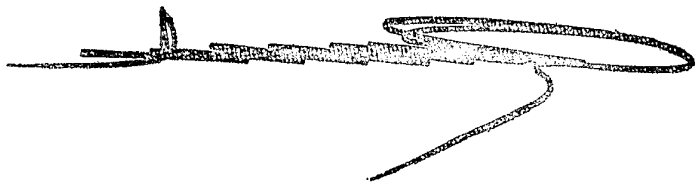


Faz-se observar que nas circunstâncias anteriormente referidas, no caso de não ocorrer auto-reticulação durante o procedimento (a) referido antes, então o composto (N-alquilado)-poli(alil-amina) de cadeia linear inicialmente formado pode ser alquilado primeiro por reacção com uma quantidade estequiométrica de um agente de alquilação adequado tal como referido antes, antes da reacção com o agente reticulante, tal como um composto de fórmula geral L^1-X-L^2 defenida antes. Também se faz observar que o grau exacto de recticulação necessário para proporcionar um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com a presente invenção possuindo o grau necessário de expandibilidade tal como definido antes dependerá também do grau de polimerização da poli(alil-amina) de cadeia linear de fórmula geral VII.

Faz-se observar que os processos anteriormente referidos em conformidade com a presente invenção podem ser modificados facilmente, por exemplo, introduzindo as unidades estruturais reticulantes de fórmula IIa empírica no passo final após os procedimentos de alquilação. Um processo assim modificado constitui também um objectivo da presente invenção.

As características de expansividade dos derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção podem ser determinadas do modo seguinte:

Efectua-se a pesagem de uma amostra de um derivado de alil-amónio polimérico e introduz-se num tubo graduado para centrifugação. Adiciona-se uma quantidade suficiente de solvente de ensaio [água, etanol ou uma solução aquosa de cloreto de sódio 0.15 M] e deixa-se o material expandir até já não se observar qualquer expansão perceptível (isto ocorre tipicamente decorridos cerca de 15 a 60 minutos). Depois efectua-se a centrifugação da mistura de ensaio até se concluir que a sedimentação está completa (isto ocorre decorridos cerca de 15 a 30 minutos). Depois efectua-se a medição do derivado



de alil-amónio polimérico sob a forma de gel sedimentado e determinou-se a razão de expansão (volume expandido (mL) atingido por cada grama de amostra de derivado de alil-amónio polimérico). Assim, por exemplo, se uma amostra de 100 mg se expande para proporcionar um volume expandido de 6 ml a razão de expansão é de 60.

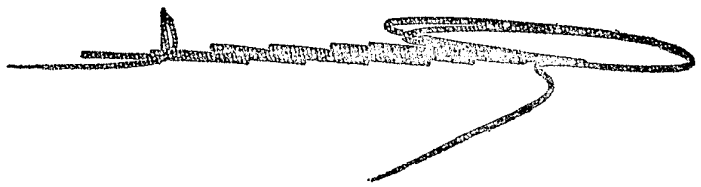
Tal como referido antes, os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção possuem efeitos úteis para reduzir os elevados níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LBD) e correspondentes lipóides tais como o colesterol no plasma sanguíneo. Esses efeitos podem ser medidos através de um ou vários testés normalizados praticados em animais de laboratório.

Um primeiro desses testes é concebido para determinar a indução da enzima limitadora daquela razão no caso da síntese do colesterol [HMG-CoA reductase] nos fígados de cobaias a administração dietética de um composto de ensaio. O ensaio baseia-se nos fundamentos a seguir descritos.

Quando os ácidos da bilis são removidos do tracto gastrointestinal. por exemplo, por substâncias poliméricas tais como a colestiramina, o fígado responde no sentido de substituir essa diminuição momentânea sobredimensionando a síntese dos ácidos da bilis a partir do colesterol hepático. O colesterol hepático é regulado dentro de limites estreitos pela indução de receptores de LBD específicos para obter colesterol de LBD existente em circulação, e também sobredimensionando a síntese do colesterol através da indução de enzimas, particularmente a HMG-CoA reductase que é uma enzima limitadora daquela razão.

O procedimento de ensaio é o seguinte:

Durante uma semana permitiu-se que cobaias (machos de uma estirpe Síria, 100-120 g) se habituassem indivi-



dualmente a um circulo diário por 14 horas de luz e 10 horas de escuridão durante o qual tinham acesso livre à àgua e a uma ração alimentar em pó contendo 0.75 % de metionina e 10 % de óleo de côco hidrogenado (dieta de gorduras saturadas). Os animais foram pesados diariamente durante 3 dias antes de se lhe administrar as doses do composto de ensaio e depois foram pesados durante o período de ensaio. As doses foram administradas às cobaias durante 7 dias misturando o composto de ensaio na dieta em conformidade com os níveis seguintes:

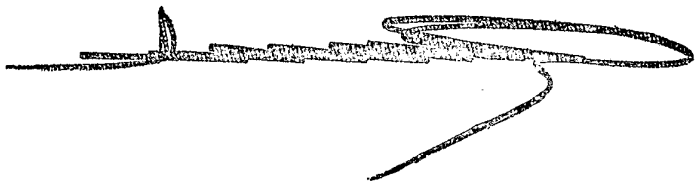
a) grupo de controlo - apenas dieta de gorduras

b) grupo de ensaio - 4.56 g de composto de ensaio/kg de dieta (correspondente a 456 mg/kg/dia para um animal que coma 10 g de dieta/dia)

c) grupo I de controlo positivo: colestiramina na proporção de 4.56 g/kg de dieta

d) grupo II de controlo positivo: colestiramina na proporção de 9.12 g/kg de dieta.

Ao sétimo dia extraiu-se uma amostra de sangue cardiaco (sob anestesia com halotano) a partir da qual se procedeu à determinação dos níveis de colesterol plásmico utilizando um estojo de ensaio de colesterol normalizado. Procedeu-se ao sacrificio dos animais e realizou-se uma excisão simples de um lobo de fígado e colocou-se directamente em tampão de sacarose frio (4º C) contendo 50 mM de trifluoreto de sódio. Procedeu-se à preparação de microssomas hepáticos em conformidade com o método de Ness et al.,Biochem. J., 1986, 233, 167-172, congelou-se rapidamente e armazenou-se em azoto líquido antes do ensaio. Depois determinou-se a actividade da HMG-CoA reductase microssómica em conformidade com uma modificação do método descrito por Ness et al., em Lipids, 1987, 22, 409-412, para a conversão de ^{14}C-HMG-CoA em ^{14}C-mevalonololactona. Separou-se o produto de reacção do substracto por cromatografia em mini-coluna e procedeu-se a uma observação e verificação do produto obtido por incorporação de ^{3}H-mevalonolactona como



padrão interno. A partir desses resultados determinou-se então a taxa de actividade por comparação com o padrão positivo, a colestiramina.

De um geral os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção demonstram uma taxa de actividade contra a indução de HMG-CoA reductase de pelo menos 1 (e em muitos casos 2 ou mais) para uma dose diária de 456 mg/kg (ou inferior) na dieta, sem que se observem efeitos tóxicos nítidos ou outros efeitos indesejados. Além disso, os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção exibem geralmente uma redução significativa no colesterol plásmico para uma dose diária de 456 mg/kg (ou inferior) na dieta.

A título ilustrativo, a substância polimérica do Exemplo 3 exibe uma taxa de actividade de aproximadamente de 2.1 contra a indução de HMG-CoA reductase para valores de uma dose diária na dieta correspondentes a 456 mg/kg.

A propriedade dos derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção para reduzirem os elevados níveis de lipoproteínas de baixa densidade no plasma sanguíneo também pode ser demonstrado recorrendo a outros modelos laboratoriais bem conhecidos na especialidade, por exemplo, efectuando a medição dos ácidos e dos esteróis afins existentes na excreção fecal de cães aos quais se administrou os derivados de alil-amónio poliméricos isoladamente ou conjuntamente com a sua dieta alimentar.

Faz-se observar que para os objectivos farmacêuticos visados, os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção serão utilizados normalmente sob uma forma especialmente purificada, sendo depois convenientemente administrados sob a forma de uma composição farmacêutica adequada. Em consequência, de acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se uma composição farmacêutica que incorpora um derivado de alil-amónio polimérico D1, D2, D3 ou D4 tal como definido antes em conjunto com um diluente ou com um veículo



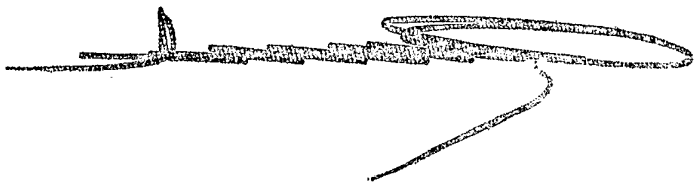
farmacêuticamente aceitáveis.

È possível obter uma composição de acordo com a presente invenção recorrendo a qualquer das técnicas bem conhecidas pelos especialistas em farmacologia, incluindo as técnicas conhecidas para a formulação de substências poliméricas análogas para utilização pelos seres humanos.

De uma forma geral, para as composições líquidas dá-se preferência às soluções aquosas à base de excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como a água, soluções aquosas de etanol, propileno-glicol, glicerol ou sorbitol. Essas formulações podem incorporar convenientemente agentes aromatizantes, conservantes e edulcorantes tais como os sumos de frutos, o ácido cítrico, o ácido ascórbico, o aspartamo, a sacarina a sacarose, a frutose, o açucar invertido e o cacau.

Os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção também podem ser utilizados sob uma forma adequada para uma administração oral directa. Além disso, devido à sua toxicidade inerente geralmente fraca, também podem ser administrados oralmente ad libitum, ou de uma forma relativamente continua, por exemplo, dispersando o polímero em água, noutras bebidas ou alimentos. Por exemplo, esses derivados podem ser apresentados sob a forma de uma formulação granular que se mistura com água ou com outra bebida para proporcionar uma suspensão, que se bebe agradávelmente.

Os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção são administrados preferêncialmente sob a forma de cápsulas gelatinosas ou comprimidos que contêm o derivado sob a forma de pequenas partículas no estado sólido (isoladamente ou em conjunto com um ou vários excipientes constituídos por pequenas partículas tais como a lactose ou a celulose microcristalina) ou sob a forma de suspensões aquosas ou não aquosas conjuntamente com um agente de suspensão adequado. Os excipientes adequados para essas composições englobam, por exem-

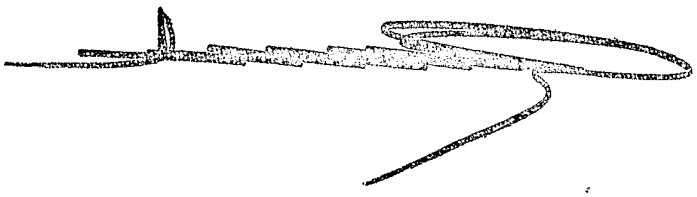


plo, no caso dos comprimidos e das cápsulas, a lactose, a celulose microcristalina, o estearato de magnésio, a polivinil-pirrolidona, o amido-glicolato de sódio e os amidos modificados; e no caso das suspensões refere-se a àgua, o etanol, o polietileno-glicol, o propileno-glicol e o dióxido de silicio coloidal. Qualquer dessas formas de dosagem pode adicionalmente contêr de uma forma adequada agentes edulcorantes, conservantes e/ou aromatizantes apropriados, conforme referido antes. Os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção também podem ser formulados convenientemente sob a forma de pastilhas de mascar ou barras de confeitaria conjuntamente com os agentes habituais ligantes, aromatizantes e edulcorantes.

De um modo geral, os derivados de alil--amónio poliméricos da presente invenção serão administrados em formas de dosagem unitárias, contendo cada unidade de dosagem preferencialmente entre 0.5 g e 1.5 g de um derivado de alil--amónio polimérico D1, D2, D3 ou D4.

A dose diária administrada aos seres humanos para fins terapêuticos ou profilácticos será, por exemplo, uma dose oral diária total compreendida entre 1 e 10 g, de preferência entre 1 e 5 g, sendo o composto administrado entre uma e quatro vezes por dia. Todavia as doses administradas aos pacientes individuais dependerão necessáriamente da idade e do sexo do paciente e também da intensidade e da gravidade da doença ou do estado adverso que se pretende tratar. De um modo geral administrar-se-á um derivado de alil-amónio polimérico da presente invenção durante um período contínuo de um mês ou mais, que seja suficiente para alcançar a redução pretendida nos níveis de lípidos plásmicos.

Os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção podem ser administrados vantajosamente em conjunto com (ou sequencialmente com) um ou vários agentes farmacológicos diferentes conhecidos pela sua utilidade para o tratamente de doenças cardiovasculares, por exemplo, em conjunto com agentes tais como os inibidores de HMG-CoA-reductase, ou-



tros agentes hipocolesterolémicos tais como os fibratos, por exemplo, o gemfibrozil e os fármacos para o tratamento de doenças cardíacas coronárias.

A presente invenção será seguidamente ilustrada com a descrição de diversos exemplos não limitativos nos quais salvo quando especificado de outro modo:

(1) todas as operações foram efectuadas à temperatura ambiente (isto é, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 15 e 23ºC,

(2) os rendimentos são apresentados a título de exemplo e não são necessáriamente aqueles que poderiam ser alcançados com uma diligente execução do processo;

(3) os derivados de alil-amónio poliméricos da presente invenção foram isolados sob a forma de cloretos e o seu teor em cloreto foi avaliado por análise argentométrica;

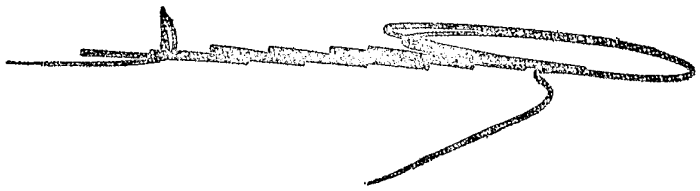
(4) o termo "poli(alil-amina)" é utilizado por razões de conveniência e é equivalente à descrição química sistemática "poli[1-(amino-metil)-etileno]";

(5) aos produtos poliméricos obtidos em conformidade com os procedimentos exemplificados foram atribuidas designações funcionais abreviadas com o objectivo de ilustrar os componentes químicos principais neles contidos; e

(6) os números percentuais de quaternização são aproximados, e representam valores máximos, tendo sido obtidos por subtracção de teor em cloridrato de amina demonstrável (medido por titulação potenciométrica) e não estão corrigidos para nenhuns grupos amina residuais não protonados, os quais podem estar presentes numa proporção aproximada à do teor total em grupos amónio quaternário.

EXEMPLO 1

[Este exemplo descreve a preparação de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) necessário como material de partida].

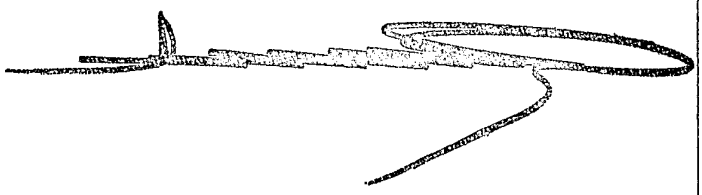


Dissolveu-se em água (100 ml) uma quantidade de cloridrato de poli(alil-amina) (peso molecular médio compreendido entre 50000 e 83000; categoria 10S; obtido em Nitto Boseki Company Ltd., de Fukushima-Ken, Japão) (46.8 g, 0.5 equivalentes) e arrefeceu-se a mistura para uma temperatura inferior a 10ºC. Adicionou-se grânulos de hidróxido de sódio 20 g, 0.5 moles) e agitou-se a mistura a uma temperatura inferior a 20ºC para proporcionar uma solução. Adicionou-se ácido fórmico (376 ml, excesso) seguindo-se depois a adição de uma solução aquosa de formaldeído a 37% p/v (364 ml, excesso). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 48 horas e depois evaporou-se in vácuo para proporcionar uma pasta branca. Adicionou-se água (300 ml) e evaporou-se a mistura in vácuo. Com o sólido obtido preparou-se uma massa metanol (600 ml) e acidificou-se com ácido cloridríco concentrado (100 ml, excesso). Separou-se o licor filtrando o cloreto de sódio precipitado e evaporou-se in vácuo para proporcionar um sólido branco macio. Dissolveu-se este sólido em metanol (200 ml) e depois verteu-se a solução em acetona (2 litros) sob agitação. Separou-se por filtração o cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) formado e lavou-se com acetona e depois secou-se à temperatura de 50ºC in vácuo para proporcionar um sólido branco; peso equivalente sob a forma de cloridrato de amina por titulação potenciométrica com hidróxido de sódio a 1N:163.

EXEMPLO 2

Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (48% de quaternização)

Dissolveu-se cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) (15.6 g, 0.1 equivalentes) em água (75 ml). Depois adicionou-se rapidamente uma solução de hidroxido de sódio (4.9 g; 0.12 moles) em água (25 ml) a uma solução agitada de cloridrato de poliamina a uma temperatura compreendida entre 25 e 30ºC. Recolheu-se por filtração a base livre de poliamina precipitada e lavou-se com água tépida. Dissolveu-se o sólido resultante em etanol (25 ml) e adicionou-se 1,3-dibromo-propa-

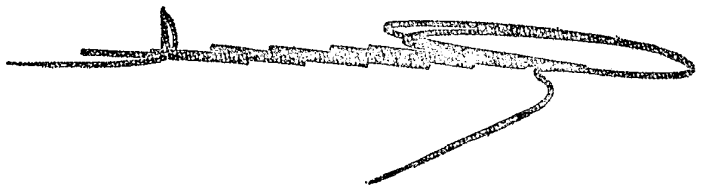


no (1.05 g, 0.01 equivalentes). Agitou-se a mistura durante 2 horas e deixou-se em repouso numa estufa a uma temperatura moderada compreendida entre 45 e 50ºC durante 6 dias. Com o gel resultante preparou-se uma massa em N,N-dimetil-formamida (DMF) (300 ml) e finalmente preparou-se uma dispersão utilizando uma misturadora de alta velocidade. A seguir adicionou-se 1-bromo--butano (16.4 g, 0.12 equivalentes) agitou-se a uma temperatura compreendida entre 30 e 40ºC durante 6 dias e depois adicionou--se-lhe gelo/água (1L) e agitou-se durante 10 minutos. Seguidamente adicionou-se uma solução salina (20% p/v, 200 ml). Removeu-se por filtração o produto sólido, preparou-se com ele uma massa numa solução de HCl 0.05M (500 ml) recolheu-se por filtração e lavou-se sucessivamente com uma solução salina a 20% p/v, com água (duas vezes), com etanol, com metanol e depois com éter. O produto obtido foi submetido a secagem in vácuo a uma temperatura próxima de 50ºC para proporcionar o produto polimérico no estado sólido e de cor branca, com um rendimento de 58% microanálise, encontrado: C, 49.7% H, 11.1%; N, 7.8%; cloreto, 22.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de ácido cloridrico livre (HCl), mas demonstrou também a existência de 52% de cloridrato de amina indicando isto que o produto polimérico estava quaternizado a 48%; caracteristicas de expansividade: água, 90; NaCl 0.15M, 33; e etanol, 33.

EXEMPLO 3

Derivado quaternário metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) recticulado com hexametileno (quaternização completa)

Preparou-se este polímero a partir de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no exemplo 2 mas substituindo o agente recticulante 1,3-dibromo-propano por 1,6-dibromo-hexano (0.01 equivalentes por 0.10 equivalentes de poliamina) e substituindo 1-bromo-butano por iodeto de metilo (0.12 equivalentes por 0.10 equivalentes de poliamina) e recorrendo a três lavagens com solução salina para converter o iodeto em cloreto proporcionando assim o produto final).



O produto polimérico foi obtido sob a forma de um pó branco (11.9 g); microanálise, encontrado: C, 43.9%; H, 10.6%; N, 7.7%; cloreto, 20.9%; a titulação potenciométrica com NaOH 0.1N demonstrou a inexistência de HCl livre ou sob a forma de cloridrato de amina, indicando que o produto polimérico se pode conservar em termos práticos, totalmente quaternizado; características de expansividade: água, 22; NaCl 0.15M, 12; e etanol, 11.

EXEMPLO 4

Derivado quaternário benzílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com 2-hidroxi-trimetileno (89% de quaternização)

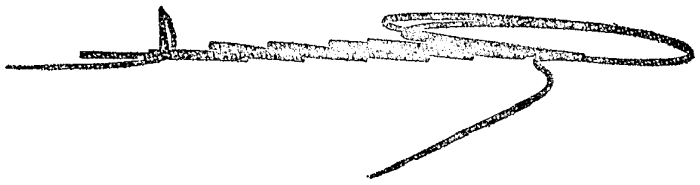
Preparou-se este polímero a partir de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas trabalhando a uma escala dupla e utilizando 1,3-dicloropropan-2-ol como agente reticulantee utilizando brometo de benzilo como agente de quaternização.

Obteve-se o produto polimérico com o aspecto de um pó branco (27.5 g); microanálise, encontrado: C, 61.4%; H,9.1%; N, 6.3%; cloreto, 16,5%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre, mas demonstrou também a existência de 11% de cloridrato de amina, indicando que o polímero estava quaternizado a 89%: características de expansividade: água, 78; NaCl 0.15M, 17; e etanol, 32.

EXEMPLO 5

Derivado quaternário dodecílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (50% de quaternização)

Preparou-se este polímero a partir de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas utilizando 1-iodo-dodecano como agente de quaternização.



Obteve-se o produto polimérico com o aspecto de um pó branco; (11.6 g); microanálise, encontrado; C, 53.9%; H, 11.1%; N, 5.9%; cloreto, 16.1%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre, mas demonstrou também a existência de 50% de cloridrato de amina, indicando que o produto polimérico estava quaternizado a 50%; características de expansividade: água 5; NaCl 0.15M, 5; e etanol, 22.

EXEMPLO 6

Derivado quaternário octílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno.

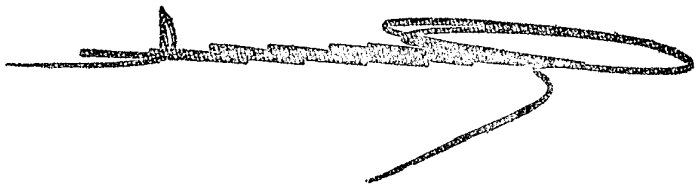
Preparou-se este polímero a partir de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas efectuando a quaternização sob arrefecimento ao refluxo durante 48 horas em etanol e utilizando 1-bromo-actano (1.2 moles por equivalente de amina) como agente de quaternização.

Obteve-se o produto polimérico sob a forma de um pó branco (4.2 g); microanálise; encontrado: C, 47.5%; H, 10.4%; N, 6.9%; cloreto, 21.2%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre, mas demonstrou também a existência de 58% de cloridrato de amina, indicando isto que o produto polimérico estava quaternizado a 42%; características de expansividade: água, 260; NaCl 0.15M, 32; e etanol, 65.

EXEMPLO 7-18

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 2 foi possível preparar os seguintes produtos poliméricos:

Exemplo 7): **Derivado quaternário metílico de poli(N,N-dimetil--alil-amina) recticulada com trimetileno (89% de quaternização).**



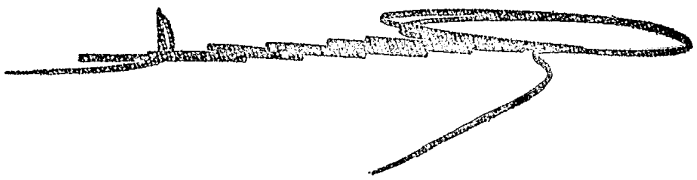
Obteve-se este produto polimérico utilizando iodo-metano como agente de quaternização no segundo passo (1 mole por equivalente de amina) o qual foi efectuado em etanol (400 ml por 0.1 equivalentes de amina) durante 6 dias. O produto polimérico foi obtido com um rendimento de 30%; microanálise, encontrado: C, 42.3%; H, 10.3%; N, 7.8%; cloreto, 20.8%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 11% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 89%; características de expansividade: água, 140; NaCl 0.15M, 28; e etanol, 42.

Exemplo 8) Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (43% de quaternização)

Este produto polimérico foi obtido praticamente conforme descrito no Exemplo 2 com a excepção de o composto de partida cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) ter sido obtido conforme descrito no Exemplo 1 mas utilizando uma amostra diferente de cloridrato de poli(alil-amina) (peso molecular médio aproximado de 10000; categoria 3S, obtido em Nitto Boseki Company Ltd.). O produto polimérico foi obtido com um rendimento de 37%; microanálise encontrado: C, 45.2%; H, 10.7%; N, 7.9%; cloreto, 22.0%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 57% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 43%; características de expansividade: água, 65; NaCl 0.15M, 19; e etanol, 19.

(Exemplo 9) Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com hexametileno (38% de quaternização

Este produto polimérico foi obtido substituindo o agente reticulante 1,3-dibromo-propano por 1,6-dibromo-hexano. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 72%; microanálise, encontrado: C, 47.7%; H, 11.0%; N, 7.7%; cloreto, 21.5%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 62% de



cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 38%; caracteristicas de expansividade: água, 30; NaCl 0.15M, 25; e etanol, 14.

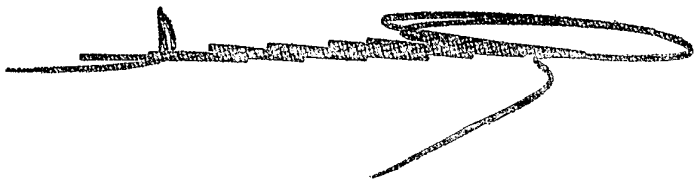
(Exemplo 10): Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (53% de quaternização)

Este produto polimérico foi obtido substituindo 1-bromo-butano por 1-iodo-butano como agente de quaternização. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 59%; microanálise, encontrado: C, 49.3%; H, 10.5%; N, 7.5%; cloreto, 20.9%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 47% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 53%; características de expansividade: água, 85; NaCl 0.15M, 30; e etanol, 25.

(Exemplo 11) Derivado quaternário dodecílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (38% de quaternização)

Este produto polimérico foi obtido utilizando cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) obtido a partir de poli(N,N-dimetil-alil-amina) de baixo peso molecular obtido conforme referido no Exemplo 8 e substituindo 1-bromo-butano por 1-bromo-dodecano como agente de quaternização. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 57%; microanálise, encontrado: C, 53.6%; H, 11.5%; N, 6.8%; cloreto, 18.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 62% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 38%; características de expansividade: água, 9; NaCl 0.15M, 5; e etanol, 32.

(Exemplo 12): Derivado quaternário dodecílico de poli(N,N-Dimetil-alil -amina) reticulado com trimetileno (36% de quaternização)



Obteve-se este produto polimérico substituindo 1-bromo-butano por 1-bromo-dodecano como agente de quaternização. O produto foi obtido com um rendimento de 57%, microanálise, encontrado; C, 50.0%; H, 10.7%; N, 6,8%; cloreto, 19,5%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 64% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 36%; caracteristicas de espansividade: água, 20; NaCl 0.15M 5; e etanol, 29.

(Exemplo 13): Derivado quaternário octílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com 2-hidroxi-trimetileno (42% de quaternização

Este produto polimérico foi obtido utilizando 1,3 dicloro-propan-2-ol em vez de 1,3-dibromo-propano como agente reticulante e utilizando 1-bromo-octano em vez de 1-bromo-butano como agente de quaternização. O passo de quaternização foi efectuado à temperatura ambiente durante 4 dias e depois durante 6 dias à temperatura de 40ºC. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 35%; microanalise, encontrado: C, 43.8%; H, 9.9%; N, 6.4%; cloreto, 18.1%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 58% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 42%; caracteristicas de expansividade: água, 72; NaCl 0.15M, 14; e etanol, 18.

(Exemplo 14): Derivado quaternário octílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com hexametileno (23% de quaternização)

Obteve-se este produto polimérico utilizando 1,6-dibromo-hexano como agente reticulante e utilizando 1--bromo-octano como agente de quaternização. O passo de quaterni nação foi efectuado em etanol (400 ml por 0.1 equivalentes de poli(N,N-dimetil-alil-amina, material de partida) ao refluxo durante 48 horas. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 37%; macroanálise, encontrado: C, 48.6%; H, 10.5%; N,



7.2%; cloreto, 20.4%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 77% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 23%; características de expansividade: água, 120; NaCl 0.15M, 22; e etanol, 37.

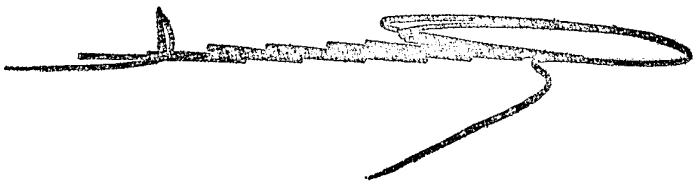
(Exemplo 15): Derivado quaternário carbomoíl-metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (87% de quaternização).

Obteve-se este produto polimérico substituindo 1-bromo-butano por 1-iodo-acetamida (0.2 moles por equivalente de poli(N,N-dimetil-alil-amina, material de partida) como agente de quaternização. O produto polimérico foi obtido com um rendimento de 65%; microanálise, encontrado: C, 43.3%; H, 9.1%; N, 12.0% cloreto, 18.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 13% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 87%; características de expansividade: água, 50; NaCl 0.15M, 17; e etanol, 4.

Exemplo 16): Derivado quaternário 2-hidroxi-etílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (51% de quaternização)

Este produto polimérico foi obtido substituindo 1-bromo-butano por 2-iodo-etanol (0.2 moles por 0.1 equivalentes de poli(N,N-dimetil-alil-amina, material de partida) como agente de quaternização. O produto polimérico foi obtido com um rendimento de 58%; microanálise, encontrado: C, 45.7%; H, 10.5%; N, 8.3%; cloreto, 21,9%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 49% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 51%; características de expansividade: água, 60; NaCl 0.15M, 24; e etanol, 10.

Exemplo 17): Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (20% de quaternização)



Este produto polimérico foi obtido substituindo 1-bromo-butano por 1-iodo-buatno (0.02 moles por 0.1 equivalentes de poli(N,N-dimetil-alil-amina, material de partida) como agente de quaternização em DMF (200 ml por 0.1 equivalentes de poliamina). o produto polimérico foi obtido com um rendimento de 43%; microanálise, encontrado: C, 45.8%; H, 12.4% N, 8.6%; cloreto, 22.9%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 80% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 20%; características de expansividade; água, 240; NaCl 0.15M, 48; e etanol, 80.

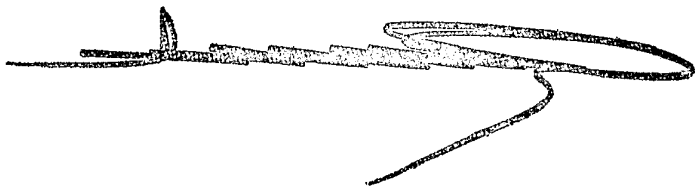
(Exemplo 18): Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulado com trimetileno (37% de quaternização)

Este produto polimérico foi obtido substituindo 1-bromo-butano por 1-iodo-butano (0.04 moles por 0.1 equivalentes de poli(N,N-dimetil-alil-amina, material de partida) como agente de quaternização em DMF (200 moles por 0.1 equivalentes de poliamina). O produto polimérico foi obtido com um rendimento de 40%; microanálise, encontrado: C, 48.1%; H, 12.3%; N, 8.0%; cloreto, 21.0%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 63% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 37%; características de expansividade: água, 240; NaCl 0.15M, 40; e etanol, 60.

EXEMPLO 19

[Este exemplo descreve a preparação de cloridrato de poli(N-etil-alil-amina) auto-reticulado, produto que foi utilizado como material de partida].

Adicionou-se poli(alil-amina) (categoria 3S obtido em Nitto Boseki Company Ltd.; 100 g, 1 equivalente) a uma solução de hidróxido de sódio (40 g, 1 mole) em metanol (1 L) e depois agitou-se a mistura a uma temperatura compreen-



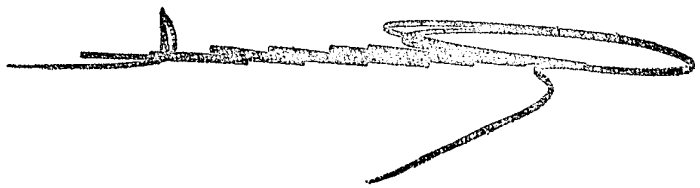
dida entre 40 e 50º C durante 5 horas e a seguir à temperatura ambiente durante 16 horas. Reduziu-se o volume da mistura por evaporação in vácuo e removeu-se o sólido por filtração para proporcionar uma solução (245 g) de base livre de poli(alil--amina) cuja análise indicou uma concentração 3.2N por titulação potenciométrica com ácido clorídrico contendo consequentemente 0.78 equivalentes de amina.

Diluiu-se uma porção desta solução (63 g, 0.2 equivalentes) com etanol (30 ml) e arrefeceu-se para uma temperatura inferior a 20ºC. Gota a gota adicionou-se acetaldeido (8.8 g, 0.2 mole) durante 5 minutos, sob agitação e mantendo a mistura a uma temperatura inferior a 30º C. Durante o processamento a mistura gelificou e depois deixou-se em repouso a uma temperatura compreendida entre 20 e 30º C durante mais 15 minutos. Depois triturou-se o gel utilizando um almofariz de mão e misturou-se com etanol (50 ml) para proporcionar uma pasta. Adicionou-se a essa pasta boro-hidreto de sódio (11.3 g, 0.3 moles) em diversas porções durante 20 minutos, sob agitação e mantendo a reacção a uma temperatura inferior a 30ºC. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas e depois lavou-se muito bem com água (cerca de 5 litros) A seguir acidificou-se o gel com ácido clorídrico (1N, cerca de 1 litro) e triturou-se utilizando uma misturadora de alta velocidade. Seguidamente lavou-se com água isenta de ácido, deixou-se contrair e desidratou-se com novas lavagens com etanole com éter e depois secou-se in vácuo para proprocionar cloridrato de poli(N-etil-alil-amina) auto-reticulado com um especto de um pó; 21,8 g; microanálise, encontrado: C, 45.9% H, 10.5%; N, 10.5%; Cloreto, 25.3%.

EXEMPLO 20

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-etil-alil-amina) auto reticulado (72% de quaternização)

Preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (6,4 g, 0.16 moles) em metanol (26 g) e acidificou-se a

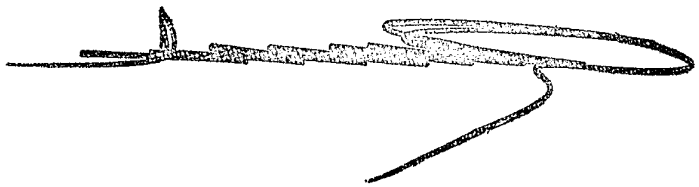


uma mistura agitada de cloridrato de poli(N-etil-alil-amina) auto reticulado (12.1 g, 0.075 equivalentes) em etanol (200 ml) A seguir adicionou-se iodo-metano (42.6 g, 0.3 moles) e agitou-se a mistura durante 6 dias a uma temperatura compreendida entre 30 e 40ºC. Seguidamente adicionou-se-lhe gelo/água (500 ml). Recolheu-se o produto gelatinoso por filtração, lavou-se muito bem com água, acidificou-se lavando com ácido clorídrico (1N, 540 ml), lavou-se novamente muito bem com água e a seguir agitou-se em solução salina [obtida a partir de NaCl (150 g) em H_2O (500 ml)] durante 16 horas para converter o iodeto em cloreto. Depois lavou-se muito bem sucessivamente com água, com etanol e com éter e a seguir secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico epígrafe no estado sólido, (12.8 g) microanálise; C, 49.2%: H, 11.1%; N, 8.4%; cloreto 21,8%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 28% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 72 % características de expansividade: água, 28; NaCl 0.15M, 11 e etanol, 10.

EXEMPLO 21

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-butil-alil-amina) auto-reticulado (67% de quaternização)

Preparou-se uma amostra de cloridrato de poli(N-butil-alil-amina) auto-reticulado recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 19 mas substituindo o acetaldeído por butiraldeído no passo de alquilação redutiva. Este derivado de poliamina de partida foi depois alquilado com iodo-metano recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 20, lavando suficientemente bem com uma solução salina no procedimento de processamento para remover do produto todos os iões iodeto, conseguindo-se um rendimento de 34%; microanálise: C, 49.2%; H 10.2%; N, 6.5%, cloreto, 18.6%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 33% de cloridrato de ami-



na, indicando que o produto estava quaternizado a 67%; características de expansividade: água, 50; NaCl 0.15M, 18; e etanol, 21.

Exemplo 22

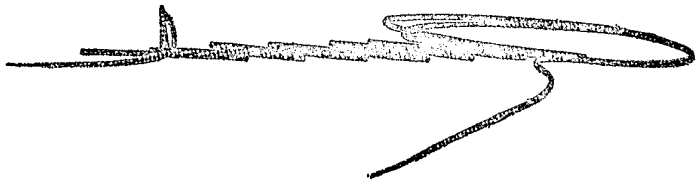
Derivado quaternário demetílico de poli(N-octil-alil-amina) auto-reticulado (71% e quaternização)

Preparou-se uma amostra de cloridrato de poli(N-octil-alil-amina) auto-reticulada recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 19 mas substituindo o acetaldeído por octanal no passo de alquilação redutiva. O derivado de poliamina foi depois alquilado com iodo-metano recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 20. lavando suficientemente bem com uma solução salina no procedimento de processamento para remover do produto todos os iões iodeto, conseguindo-se um rendimento de 45%; microanálise C, 60.2%; H, 11.7%; N, 5.0%; cloreto, 12.6%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 29% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 71%; características de expansividade: água, 2; NaCl 0.15M, 2; e etanol, 12.

Exemplo 23

[Este exemplo descreve a preparação de poli(alil-amina) reticulada com dodecametileno necessária como material de partida].

Preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (64 g, 1.6 moles) em metanol (200 ml) e adicionou-se lentamente a uma solução agitada de cloridrato de poli(alil-amina) (categoria OS; obtido em Nitto Boseki Company Ltd.; 200 g, 2 equivalentes) em água (100 g). Agitou-se a mistura durante mais 30 minutos. Adicionou-se 1,12-dibromo-dodecano (16.4 g, 0.05 mole) e depois DMF (60 ml) e depois agitou-se a mistura durante 1 hora. A seguir agitou-se à temperatura de 60ºC até gelificar. Depois deixou-se em repouso a essa temperatura durante um período total de 24 hora. Alcalinizou-se a mistura gelatinosa disper-



sando-a numa solução de hidróxido de sódio (17.6 g, 0.44 moles) em água (cerca de 3 litros) utilizando uma misturadora de alta velocidade. Recolheu-se por filtração o gel obtido e lavou-se com água isenta de qualquer composto alcalino. A seguir agitou-se primeiro com acetona e depois com éter, recolheu-se por filtração e secou-se <u>in vácuo</u> para proporcionar poli(alil-amina) reticulada com dodecametileno (147 g); a titulação potenciométrica (implicando a reconstituição da titulação do ácido em-cesso após embeber uma aliquota do produto em ácido clorídrico durante várias horas) indicou o peso equivalente de amina correspondente a 98.

<u>Exemplo 24</u>

[Este exemplo descreve a preparação de cloridrato de poli(<u>N</u>-octil-alil-amina) reticulado com dodecametileno necessário como material de partida].

Preparou-se uma dispersão de poli(alil--amina) reticulada com dodecametileno (28.5 g, 0.3 equivalentes) (preparada conforme descrita no exemplo 23) em etanol (210 ml) e deixou-se expandir durante a noite. Depois adicionou-se etanol (390 ml) e octanal (38.5 g, 0.3 moles) mantendo a reacção a uma temperatura inferior a 30ºC. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos. Depois adicionou-se lentamente boro--hidreto de sódio (17.0 g, 0.45 moles) durante 20 minutos mantendo-se a temperatura de reacção inferior a 30ºC. Manteve-se sob agitação a esta temperatura durante 2 horas e depois à temperatura ambiente durante 16 horas. A seguir adicionou-se a mistura a uma quantidade de água (1 litro). Recolheu--se por filtração o produto gelatinoso, lavou-se muito bem com água, acidificou-se em solução aquosa de etanol (50:50 v/v, 1L) contendo ácido clorídrico concentrado (60 ml), lavou-se muito bem com água, com etanol e com éter e depois secou-se <u>in vácuo</u> para proporcionar cloridrato de poli(<u>N</u>-octil-alil-amina) reticulado com dodecametileno (61.8 g); microanálise: C, 61,2%; H, 11.9%; N, 6.8%; cloreto, 17,4%; características de expansivida-

de: água, 3; NaCl 0.15M, 3; e etanol, 7.

Exemplo 25

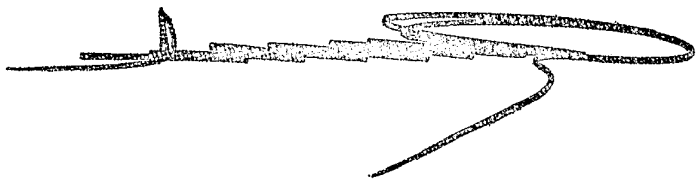
Derivado quaternário demetílico de poli(N-octil-alil-amina) reticulada com dodecametileno (66% de quaternização)

Utilizou-se cloridrato de poli(N-octil--alil-amina) reticulado com dodecametileno (22.0 g, 0.1 equivalentes) (preparado conforme descrito no Exemplo 24) o qual foi alquilado com iodo-metano recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 20, com lavagens repetidas utilizando uma solução etanólica de ácido clorídrico (aproximadamente 2N) até o produto ficar isento de iodeto. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 84%; microanálise: C, 62.0%; H, 13,2%; N, 5.4%; cloreto, 13.6%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre demonstrou também a existência de 34% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 66%; características de expansividade: água, 2: NaCl 0.15M, 2; e etanol, 7.

Exemplo 26

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-dodecil-alil-amina), reticulada com dodecametileno (37% de quaternização)

Efectuou-se a conversão de poli(alil-amina) reticulada com dodecametileno, (reticulada a 5%, percentagem molar; preparada por um processo idêntico ao dercrito no Exemplo 23) num derivado dodecílico recorrendo a uma reacção de alquilação redutiva análoga à descrita no Exemplo 24, mas utilizando dodecanal como componente aldeído. Efectuou-se a metilação do produto inicial, um gel de poli(N-dodecil-alil-amina) por um processo idêntico ao do Exemplo 20 utilizando 2.5 moles de iodo--metano 2.0 moles de hidróxido de sódio por cada equivalente de amina. Obteve-se o produto polimérico em epígrafe com um rendimento de 77%; microanálise: C, 58.4%; H, 11.7%; N, 4.0%; cloreto, 13.4% a titulação potenciométrica demonstrou a inexistên-



cia de HCl livre mas demonstrou também a existência de 63% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 37% caracteristicas de expansividade: água, 4; Nacl 0.15M, 4; e etanol, 4.

EXEMPLO 27

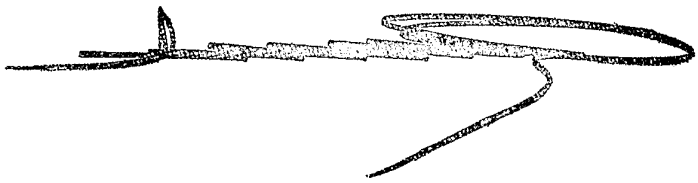
Derivado quaternário 2-metil-propílico de poli(N,N-dimetil--alil-amina) reticulada com trimetileno (35% de quaternização)

Obteve-se este produto polimérico recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas utilizando 1-iodo-2-metil-propano como agente de quaternização no segundo passo (2 moles por cada equivalente de amina). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 69%: microanálise encontrado: C, 47.8%; H, 10.7%; N, 8.9%; cloreto, 22.1% a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 65% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 35%; caracteristicas de expansividade: água, 66; Nacl 0.15M, 19; e etanol,17.

EXEMPLO 28

Derivado quaternário butílico/metílico de poli(N-butil-alil--amina) reticulado com trimetileno (40% de quaternização)

Preparou-se um gel de poli(N-butil-alil--amina) reticulada com trimetileno recorrendo a um procedimento idêntico ao do Exemplo 24 mas substituindo 1,12-dibromo-dodecano por 1,3-dibromo-propano no passo de reticulação e utilizando octanal em vez de butiraldeído no passo de alquilação redutiva. Depois, com uma porção desse gel (33,0 g, derivado de 0.2 equivalentes de gel de poli(alil-amina) original) preparou-se uma massa em etanol (350 ml), converteu-se na forma de base livre por adição de uma solução metanólica de hidróxido de sódio (8,6 g, 0.215 moles, em 27 g de metanol) e depois submeteu-se



a uma reacção de alquilação com 1-iodo-butano (36.8 g, 0.2 moles) á temperatura de 40ºC durante 2 dias. A seguir alcalinizou-se novamente a mistura com uma solução metanólica de hidróxido de sódio [33 g contendo NaOH (8.0 g, 0.2 moles)] e submeteu-se a nova alquilação com mais 1-iodo-butano (55.2 g, 0.3 moles) á temperatura de 40ºC durante 2 dias. Recolheu-se por filtração o produto gelatinoso, lavou-se bem com etanol, acidificou-se com ácido clorídrico (1N, cerca de 500 ml), lavou-se muito bem com água, com uma solução salina a 20% p/v (até ficar isenta de iodeto) e depois lavou-se sequêncialmente com água, etanol e éter. Secou-se in vácuo o produto obtido para proporcionar um derivado polimérico intermediário de poli(N-butil--alil-amina) butílico alquilado/quaternizado, tendo-se obtido 37.4 g; microanálise, encontrado: C, 52.4%; H, 10.8%; N, 6.6%; cloreto, 16.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 86% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 14%; características de expansividade: água, 20; NaCl 0.15M, 13;e etanol, 13.

Utilizando metade desse produto (18,7 g, derivado de 0.1 equivalente do gel de poli(alil-amina) original) submeteu-se a agitação numa mistura de etanol (1L) e de uma solução metanólica de hidróxido de sódio [adicionou-se 16.5 g contendo 0.1 moles (4.0 g) de NaOH]. Agitou-se a mistura 10 minutos. Removeu-se o gel por filtração, lavou-se muito bem com etanol e depois agitou-se em etanol (200 ml) e fez-se reagir com iodo-metano(21.3 g, 0.15 mole) à temperatura de 40ºC durante 3 dias. Adicionou-se a mistura a uma quantidade de água (1L). Recolheu-se por filtração o sólido gelatinoso obtido e lavou-se muito bem com água. Acidificou-se com ácido clorídrico (1N, 600 ml), e lavou-se muito bem sequêncialmente com água, com uma solução salina a 20% p/v (até ficar isento de iodeto), com água, com etanol e finalmente com éter. Depois secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico em epígrafe (19.0 g) alquilado e quaternizado com butilo e metilo; microanálise, encontrado: C, 53.2%; H, 10.9%; N, 6.2%; cloreto, 15.5%; a titulação poten-

ciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 60% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 40%; características de expansividade;água, 22; NaCl 0.15M, 13; e etanol, 13.

Exemplo 29

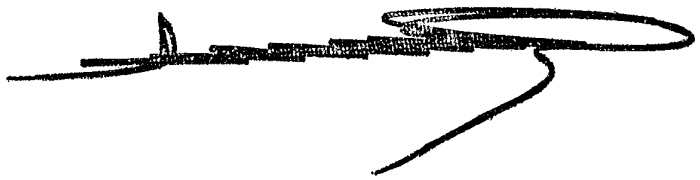
Derivado quaternário butílico/metílico de poli(N-butil-alil--amina) reticulada com dodecametileno (59% de quaternização)

Preparou-se este produto plimérico recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 28 mas subtituindo 1,3-dibromo-propano por 1,12-dibromo-dodecano (0.025 moles por equivalente de amina) no passo de reticulação. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 86%; microanálise, encontrado: C, 56.4%; H, 11.1%; N, 6.5%; cloreto, 13.6%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 41% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 59%; características de expansividade: água, 7; Nacl 0.15M, 7; e etanol. 7.

Exemplo 30

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-dodecil-alil-amina) reticulada com trimetileno (58% de quaternização)

Preparou-se este produto polimérico recorrendo a um processo idêntico descrito no Exemplo 26 mas utilizando apenas 2.5% (percentagem molar tomando como base a amina) de 1,3-dibromo-propano como agente reticulante no primeiro passo e utilizando 3.0 moles de iodo-metano e 2.0 moles de hidróxido de sódio por cada equivalente de gel de poli(N-dodecil--alil-amina) no passo de metilação. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 97%; microanálise, encontrado: C, 64.2%; H, 12.3%; N, 5.5%; cloreto, 12.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou



também a existência de 42% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 58%; caracteristicas de expansividade: etanol, 8; [não houve humedecimento com água ou com NaCl 0.15].

EXEMPLOS 31-35

Recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 2 foi possível preparar os seguintes produtos poliméricos:

(Exemplo 31): Derivado quaternário metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (100% de quaternização)

Obteve-se este polímero utilizando iodo-metano como agente de quaternização no segundo passo (1.5 moles por equivalente de amina) realizando-se o processo em DMF (250 ml por 0.1 equivalentes de amina) durante 6 dias. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 56%; microanálise, encontrado: C, 45,3%; H, 11,3%; N, 8.3%, cloreto, 21.8%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre e cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 100%; caracteristicas de expansividade: água, 56; NaCl0.15M, 20; e etanol, 22.

(Exemplo 32): Derivado quaternário metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (100% de quaternização

Obteve-se este produto polimérico utilizando 2,5% (percentagem molar tomando como base a amina) de 1,3-dibromo-propano como agente reticulante no primeiro passo e utilizando iodo-metano como agente de quaternização no segundo passo (1.5 moles por equivalente de amina) realizando-se o processo em DMF (250 ml por 0.1 equivalente de amina) durante 6 dias. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 50%;

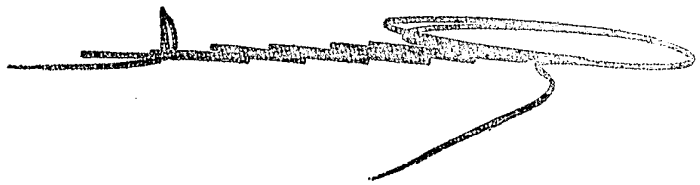
microanálise, encontrado: C, 47.4%; H, 12.2%; N, 8.7%; cloreto 22.5%;a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre e cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 100%; características de expansividade: água, 180; NaCl 0.15M, 32; e etanol, 48.

(Exemplo 33): Derivado quaternário propílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (61% de quaternização)

Obteve-se este produto polimérico utilizando 1-iodo-propano como agente de quaternização no segundo passo (2 moles por equivalente de amina) em DMF (135 ml por 0.1 equivalentes de amina). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 61%; microanálise, encontrado: C, 50.1%; H, 10.7% N, 8.1%; cloreto, 21.4%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 39% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 61%; características de expansividade: água, 160; NaCl 0.15M, 28; e etanol, 44.

(Exemplo 34): Derivado quaternário pentílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (58% de quaternização)

Obteve-se este produto polimérico utilizando 1-iodo-pentano como agente de quaternização no segundo passo (2 moles por equivalente de amina) em DMF (135 ml por 0.1 equivalente de amina). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 56%; microanálise, encontrado: C, 51.0%; H, 10.8%; N, 7.1%; cloreto, 19.1%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 42% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 58%; características de expansividade: água, 140; NaCl 0.15M, 25; e etanol, 36.



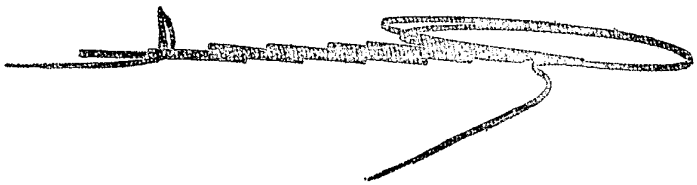
(Exemplo 35): Derivado quaternário metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (94% de quaternização)

Preparou-se este produto polimérico a partir de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) recorrendo a um processo idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas utilizando 0.015 equivalentes de agente reticulante 1,3-dibromo-propano por 0.1 equivalentes de poliamina e substituindo 1-bromo-butano por iodo-metano no segundo passo (0.2 moles por 0.1 equivalentes de amina). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 62%; microanálise, encontrado: C, 45.0%; H, 10.5%; N, 8.0%; cloreto,20.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 6% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 94%; características de expansividade: água, 16; NaCl 0.15M, 8; e etanol, 8.

Exemplo 36

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-octil-alil-amina) auto-reticulada (66% de quaternização)

Preparou-se uma amostra de cloridrato de poli(N-octil-alil-amina) auto-reticulada recorrendo a um processo análogo ao descrito no Exemplo 19 mas substituindo o acetaldeído por actanal no passo de alquilação redutiva. Esta poliamina foi depois alquilada com iodo-metano em DMF (125 ml por equivalente de amina) recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 20 mas efectuando a lavagem com uma solução etanólica de ácido clorídrico a 10% em vez de solução salina e removendo todos os iões iodeto do produto o qual foi obtido com um rendimento de 65%; mocroanálise, encontrado: C, 61.3%; H, 11.8%; N, 5.9%; cloreto, 13.5%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 34% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 66%; características de expansividade:

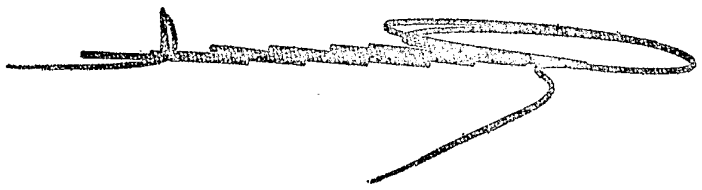


etanol, 7; [nota: não houve humedecimento com água ou com NaCl 0.15M]

Exemplo 37

Derivado quaternário butílico/metílico de poli(N,N-dimetil-alil--amina) reticulada com trimetileno (87% de quaternização)

Obteve-se um gel de poli(N,N-dimetil-alil--amina) reticulada com trimetileno e parcialmente butilada recorrendo a um processo idêntico ao do Exemplo 2 utilizando 1--iodo-butano (0.05 moles por 0.1 equivalentes de poliamina) como agente de quaternização em DMF (135 ml por 0.1 equivalentes de amina). Converteu-se este gel em base livre preparando uma massa numa solução de hidróxido de sódio 0.1N (1.5 litros por 0.1 equivalentes de amina) e lavando com etanol isento de alcali. Depois preparou-se uma massa com gel em DMF (135 ml por 0.1 equivalentes preparou-se uma massa com gel em DMF (135 ml por 0.1 equivalentes de amina correspondente ao material de partida) e submeteu-se ainda a uma reacção de alquilação com iodo--metano (0.13 moles por 0.1 equivalentes da amina correspondente ao material de partida) à temperatura de 40ºC durante 2 dias. Recolheu-se por filtração o produto gelatinoso e lavou-se muito bem com água. Depois utilizou-se esse produto e com ele preparou-se uma massa em solução etanólica de ácido clorídrico (100 ml de ácido clorídrico 10N e 400 ml de etanol por 0.1 equivalentes da amina correspondente ao material de partida) filtrou-se e tratou-se novamente com solução etanólica de ácido clorídrico. A seguir lavou-se muito bem e sequêncialmente com água, com etanol e com acetona e ainda com éter dietílico e depois secou--se in vácuo. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 54% microanálise, encontrado: C, 48.5%; H, 12.3%; N, 7.6%; cloreto, 22.2%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 13% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 87%; características de expansividade: água, 100; NaCl 0.15M, 25; e etanol, 20.



Exemplo 38

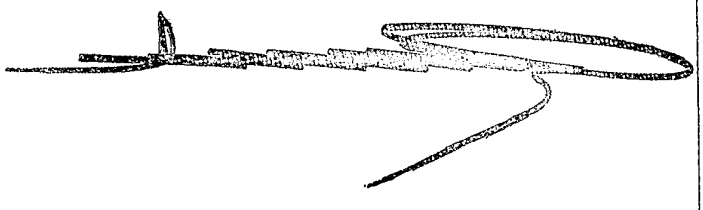
Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (90% de quaternização)

Obteve-se o produto polimérico recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 37 mas substituindo 1-iodo-butano por 1-iodo-octano como agente de quaternização no primeiro passo de alquilação (0.025 moles por 0.1 equivalentes da amina correspondente ao material de partida). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 44%: microanálise, encontrado: C, 47.6%; H, 10.6%; N, 7.0%; cloreto, 19.1%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 10% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 90%; características de expansividade: água, 140; NaCl 0.15M, 25; e etanol, 45.

Exemplo 39

[ste exemplo descreve a preparação de poli(alil-amina) reticulada com 2-hidroxi-propileno necessária como material de partida]

Preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (32 g. 0.8 moles) em água (37 ml) e adicionou-se lentamente a uma mistura de cloridrato de poli(alil-amina) (categoria 10S: obtida em Nitto Boseki Company Ltd; 100 g, 1 equivalente) água (300 ml) e etanol (100 ml). Depois adicionou-se 1,3-dicloro-propan-2-ol (6.5 g, 0.05 moles) e aqueceu-se a mistura à temperatura de 55ºC sob agitação até gelificar. Deixou-se em repouso a esta temperatura durante um período total de 6 horas e também se deixou em repouso durante 16 horas à temperatuta ambiente. Alcalinizou-se a mistura gelatinosa dispersando-a numa solução de hidróxido de sódio (20 g, 0.5 moles) em água (cerca de 2 litros) utilizando uma misturadora de alta velocidade. Recolheu-se por filtração o produto sob a forma de gel e lavou-se com água isenta de alcali. A seguir lavou-se com etanol,

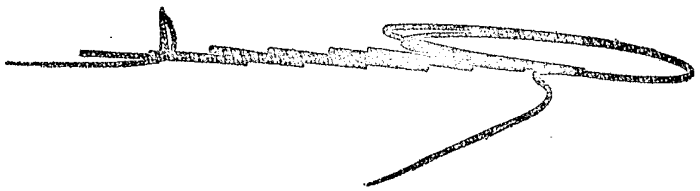


recolheu-se por filtração e secou-se in vácuo para proporcionar 72 g de poli(alil-amina) reticulada com 2-hidróxi-propileno; a titulação potenciométrica (implicando nova titulação do ácido em excesso após embebimento de uma alíquota de produto em ácido clorídrico durante várias horas) indicou um peso equivalente a 90 sob a forma de amina.

Exemplo 40

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-ciclo-hexil-alil-amina reticulada com 2-hidríxi-propileno (46% de quaternização)

Efectuou-se a alquilação redutiva de poli (alil-amina) reticulada com 2-hidroxi-propileno (9 g, 0.1 equivalentes) (preparada conforme descrito no Exemplo 39) recorrendo a um processo idêntico ao descrito no Exemplo 24 mas utilizando ciclo-hexanona como componente aldeído/cetona. Recolheu-se por filtração o produto da reacção constituido por um gel de poli(N-ciclo-hexil-alil-amina), lavou-se muito bem com água e depois com etanol e a seguir preparou-se uma massa numa solução de hidróxido de sódio (6.0 g, 0.15 moles) em etanol (400 ml) e em água(200 ml). Recolheu-se por filtração o gel sob a forma de base livre e lavou-se com água isenta de alcali e a seguir lavou-se muito bem com etanol. Aspirou-se atá à secagem e depois preparou-se uma massa em DMF (200 ml). Adicionou-se iodo-metano (56.8g, 0.4 moles) e agitou-se a mistura à temperatura de 45ºC durante 6 dias. Recolheu-se o produto sob a forma de gel obtido e lavou-se muito bem com etanol. Depois converteu-se na forma cloreto preparando uma massa repetidas vezes numa solução de ácido clorídrico (cerca de 100 ml de HCl conc.) em etanol (500 ml) e em água (200 ml) até se obter um produto de lavagem isento de iodeto. Depois lavou-se com água até se obter um produto isento de ácidos, lavou-se muito bem com etanol e secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico (19.0 g), mocroanálise, encontrado: C, 50.0%; H, 10.1%; N, 6.6%; cloreto, 15,4%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 54% de clori-



drato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 46%; características de expansividade: água, 19; NaCl 0.15M, 12; e etanol, 11.

Exemplo 41

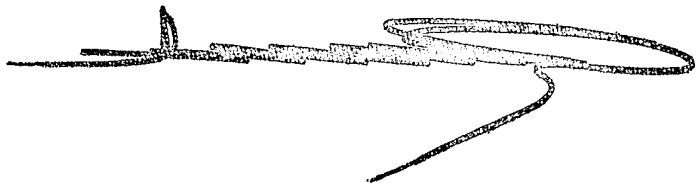
Derivado dimetílico de poli(N-3-metil-butil-alil-amina) reticulada com 2-hidróxi-propileno (57% de quaternização)

Preparou-se este produto polimérico recorrendo a um processo idêntico ao descrito no Exemplo 40 mas substituindo a ciclo-hexanona por 3-metil-butanal no passo de alquilação redutiva. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 79%; microanálise, encontrado: C, 55.8%; H, 8.4%; N, 6.6%; cloreto, 14.6%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistênciade HCl livre mas demonstrou também a existência de 43% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 57%; características de expansividade: água, 21; NaCl 0.15M, 12; e etanol, 11.

Exemplo 42

Derivado quaternário hexílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (57% de quaternização)

Obteve-se este produto polimérico recorrendo a um processo análogo ao descrito no Exemplo 2, utilizando 1-iodo-hexano como agente de quaternização no segundo passo (2 moles por equivalente de amina) em DMF (135 ml por 0.1 equivalentes de amina). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 57%; mocroanálise, encontrado; C, 53.2% H, 11.0%; N, 6.7%; cloreto, 19.3%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 43% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 57%; características de expansividade: água, 132; NaCl 0.15M, 28; e etanol, 34.



Exemplo 43

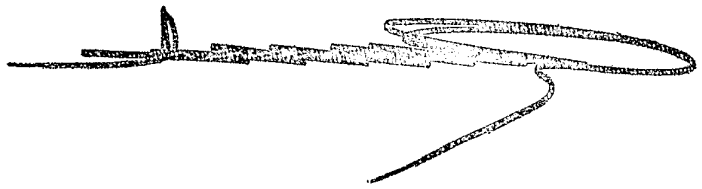
[Este exemplo descreve a preparação de poli(alil-amina) reticulada com trimetileno necessária como material de partida]

Preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (64 g, 1.6 moles) em metanol (200 g) e adicionou-se lentamente a uma solução de cloridrato de poli(alil-amina) (categoria 10S; obtida em Nitto Boseki Company Ltd; 200 g, 2 equivalentes) em água (100 g) e depois adicionou-se etanol (60 ml). Agitou-se a mistura durante 1 hora até ficar homogénea. Depois adicionou-se 1,3-dibromo-propano (10.1 g, 0.05 moles) e aqueceu-se a mistura à temperatura de 60ºC e agitou-se até gelificar. Deixou-se em repouso a esta temperatura durante 1 dia e depois submeteu-se a um processamento idêntico ao descrito no Exemplo 39. Obteve-se o produto em epígrafe com o aspecto de um pó branco (159.3 g); a titulação potenciométrica (implicando nova titulação do ácido em excesso após embebimento de uma aliquota do produto em ácido clorídrico durante várias horas) indicou o peso equivalente de amina correspondente a 95.

Exemplo 44

[Este exemplo descreve a preparação de cloridrato de poli(N-etil-alil-amina) reticulada com trimetileno necessária como material de partida].

Utilizando poli(alil-amina) reticulada com trimetileno preparada conforme descrito no Exemplo 43, submeteu-se a uma alquilação redutiva recorrendo a um processo idêntico ao descrito no Exemplo 24 mas utilizando acetaldeído como componente aldeído e utilizando uma carga reduzida de etanol (um total de 280 ml por 0.3 equivalentes de amina correspondente ao material de partida). Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 98%; mocroanálise, encontrado: C, 50.2%; H, 11.8%; N, 9.3%; cloreto, 21.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a inesxistência de HCl livre, e indicou um peso equi-

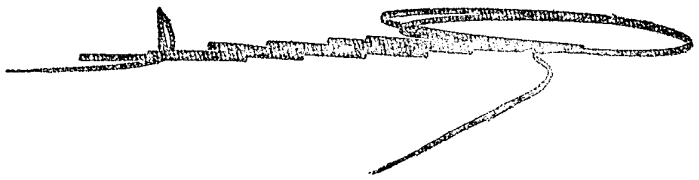


valente de cloridrato de amina correspondente a 149; características de expansividade: água, 27; NaCl 0.15M, 16; e etanol, 11.

Exemplo 45

Derivado quaternário etílico de poli(N-metil-N-etil-alil-amina) reticulada com trimetileno (23% de quaternização)

Utilizando cloridrato de poli(N-etil-alil-amina) reticulada com trimetileno, preparada conforme descrito no Exemplo 44 (32.8 g, 0.22 equivalentes) preparou-se uma suspensão em água (500 ml). Depois adicionou-se rapidamente uma solução de hidróxido de sódio (8.8 g, 0.22 moles) em água (11 ml) à suspensão agitada de poliamina e manteve-se sob agitação durante 30 minutos. Recolheu-se por filtração a base isenta de poliamina e lavou-se com água isenta de alcali. Lavou-se o produto sólido resultante com ácido fórmico sob agitação (400 ml, em escesso) seguindo-se a lavagem com uma solução aquosa de formaldeído a 37% (400 ml, em excesso). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 30 horas e depois arrefeceu-se e recolheu-se o sólido por filtração. Lavou-se esse sólido com uma solução salina a 10% p/v e depois preparou-se uma massa numa solução de hidróxido de sódio (10 g, 0.25 moles) em água (500 ml). Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com etanol (cerca de 1 litro), NaOH 0.5N (500 ml) e depois lavou-se alternativamente com etanol e com água (cerca de 500 ml) até ficar isento de alcali, terminando-se com uma última lavagem com etanol. Aspirou-se o sólido até à secagem e depois dispersou-se em DMF (300 ml). Adicionou-se iodo-etano (62.4 g, 0.4 moles) à suspensão agitada de poliamina a qual foi mantida sob agitação à temperatura de 45ºC durante 2 dias e depois arrefeceu-se e filtrou-se. Recolheu-se o sólido por filtração e depois preparou-se uma massa com ácido clorídrico concentrado (200 ml) e com água (400 ml) e a seguir filtrou-se e lavou-se com acetona (500 ml), com água (1L) e com etanol (1L). Esta sequência de acidificação e de lavagem foi repetida até o produto de lavagem estar isento de iodeto. Lavou-se o sólido alter-



nadamente com água e com etanol (porções de 1L) até o produto de lavagem estar isento de ácidos e depois secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico no estado sólido e de cor branca (32 g), microanálise, encontrado: C, 46,4%; H, 10.2%; N, 7.0%; cloreto, 16.8%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 77% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 23%; caracteristicas de expansividade: água, 23; NaCl 0.15M, 11; e etanol, 14.

EXEMPLO 46

Derivado quaternário metílico de poli(N-octil-N-butil-alil--amina) reticulada com dodecametileno (38% de quaternização)

Utilizando cloridrato de poli(N-octil-alil--amina) reticulada com dodecametileno (22.7 g, 01 equivalentes) (preparada conforme descrito no exemplo 24) submeteu-se a alquilação com 1-iodo-butano recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 20 mas isolou-se por filtração e lavou-se com etanol o sólido recolhido. Com esse sólido preparou-se depois uma massa numa solução de hidróxido de sódio (4.0 g, 0.1 moles) em etanol (cerca de 1L) e lavou-se muito bem com etanol. Aspirou-se o sólido até à secagem e preparou-se uma suspensão em DMF (150 ml). Adicionou-se iodo-metano (14,3 g, 0.1 moles) à suspensão de poliamina a qual foi depois agitada à temperatura de 45ºC durante 2 dias. Recolheu-se o sólido por filtração e preparou-se uma massa numa solução de ácido clorídrico concentrado (200 ml) em água (800 ml) e depois lavou-se com etanol (1L). Repetiu-se esta sequência de acidificação e lavagem até o produto de lavagem estar isento de iodeto. Depois lavou-se o sólido com etanol até estar isento de ácidos e a seguir lavou-se com éter dietílico e finalmente secou-se in vácuo. Obteve-se o produto polimérico em epígrafe no estado sólido e de cor branca (25 g); a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 62% de cloridrato de amina, indicando que o



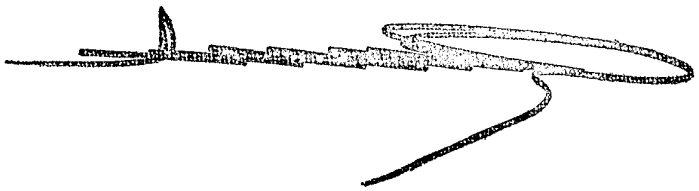
produto estava quaternizado a 38%; caracteristicas de expansividade: água, 4; NaCl 0.15M, 4; e etanol, 5.

EXEMPLO 47

[Este exemplo descreve a preparação de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno necessária como material de partida.]

Preparou-se poli(alil-amina) reticulada com trimetileno por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 43 mas utilizando 0.05 moles de 1,3-dibromo-propano por equivalente de poli(alil-amina) correspondente ao material de partida e substituindo o diluente etanol (60 ml) por metanol (200 ml). Isolou-se o produto sob a forma de cloridrato recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 24. A titulação potenciométrica indicou que o peso equivalente de produto sob a forma de cloridrato de amina era de 156.

Deixou-se expandir uma porção deste produto (78.0 g, 0.5 equivalentes) numa solução de hidróxido de sódio (20 g, 0.5 moles) em água (cerca de 400 ml). Lentamente adicionou-se ácido fórmico (376 ml, em excesso) à suspensão agitada de poliamina seguindo-se a adição de uma solução aquosa de formaldeído a 40% p/v (364 ml, em excesso). Depois manteve-se a mistura ao refluxo sob agitação durante 2 dias. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se muito bem com água e depois acidificou-se com ácido clorídrico 2N (2.4L, em excesso). A seguir lavou-se o sólido com água isenta de ácido e deixou-se reduzir o volume lavando sucessivamente com etanol, acetona e éter e secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico em epígrafe com o aspecto de um pó branco (70.5 g). Microanálise, encontrado: C, 41-0%; H, 9.4%; N, 8.8%; cloreto, 25.7%; a titulação potenciométrica demonstrou a existência de HCl livre e indicou que o peso equivalente do produto sob a

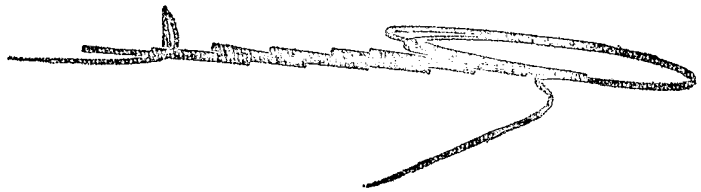


forma de cloridrato de amina era de 144.

Exemplo 48

Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (89% de quaternização)

Efectuou-se a conversão de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (28.0 g, 0.2 equivalentes) (preparada conforme descrito no Exemplo 47) na forma de base livre fazendo uma massa numa solução de hidróxido de sódio (10 g, 0.25 moles) em etanol (300 ml) e água (120 ml). Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com água isenta de ácido e depois deixou-se reduzir o volume lavando com etanol, com acetona e com DMF. Aspirou-se até se obter uma secagem parcial e depois preparou-se uma massa em DMF (200 ml). A suspensão adicionou-se 1-iodo-octano (14.4 g, 0.06 moles) e a seguir preparou-se uma massa à temperatura de 40ºC durante 6 dias. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água (1 L) e com etanol (1L) e depois preparou-se uma massa numa solução de hidróxido de sódio (14 g, 0.35 moles) em etanol (1 L). Depois lavou-se o sólido sucessivamente com água, com etanol, com acetona e com éter e aspirou até à secagem. A seguir preparou-se uma massa em DMF (300 ml) e adicionou-se-lhe iodo-metano (56.3 g, 0.4 moles). Agitou-se a suspensão à temperatura de 40ºC durante 2 dias e depois verteu-se em água (cerca de 2 L). Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se repetidas vezes com uma solução de ácido clorídrico concentrado (100 ml) em etanol (400 ml) isenta de iodeto (de cada vez seguiu-se uma lavagem com acetona). Lavou-se o sólido com água isenta de ácido e depois permitiu-se a redução de volume lavando sucessivamente com etanol, com acetona e com éter dietílico e secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico em epígrafe no estado sólido e de cor branca (26 g); microanálise, encontrado: C, 48.9%; H, 10.4%; N, 7.6%; cloreto, 19.8%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 11% de cloridrato de ami-



na, indicando que o produto estava quaternizado a 89%; características de expansividade: água, 20; NaCl 0.15M. 12; e etanol, 10.

Exemplo 49

Derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) butílico reticulada com trimetileno (64% de quaternização).

Efectuou-se a conversão de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (35.0 g, 0.25 equivalentes), preparada conforme descrito no Exemplo 47, na forma de base livre fazendo uma massa com uma solução de hidróxido de sódio (12 g, 0.3 moles) em etanol (400 ml) e metanol (50 ml). Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com água isenta de ácido e depois permitiu-se a redução de volume lavando com etanol e com DMF. Aspirou-se até à secagem parcial e preparou-se uma massa em DMF (300 ml). Adicionou-se à suspensão uma quantidade de 1-iodo-butano (55.2 g, 0.3 moles) e manteve-se sob agitação à temperatura de 40ºC durante 6 dias e depois adicionou-se-lhe água (1L). Recolheu-se por filtração o sólido obtido e preparou-se com ele uma massa numa mistura de ácido clorídrico concentrado (100 ml) e de etanol (500 ml). Filtrou-se o sólido e tratou-se novamente com uma solução etanólica de ácido clorídrico. Depois lavou-se muito bem com acetona e com água, reduziu-se o volume através de lavagem com etanol, com acetona e com éter e depois secou-se no vácuo.

Obteve-se o produto polimérico com o aspecto de um pó branco (34.7 g); microanálise, encontrado: C, 50.4%; H, 11.0%; N, 7.3%; cloreto, 20.8%; a titulação potenciómetrica com uma solução NaOH 0.1N demonstrou a inexistência de 14% de cloreto presente sob a forma de HCl livre e a presença de 31% de cloridrato de amina, indicando que o produto polimérico (isto é, ignorando o HCl livre) estava quaternizado a 64%; características de expansividade: água, 22; NaCl 0.15M, 13; e etanol, 12.

Exemplo 50

Derivado quaternário dimetílico de poli(N-octil-alil-amina) auto-reticulada (48% de quaternização).

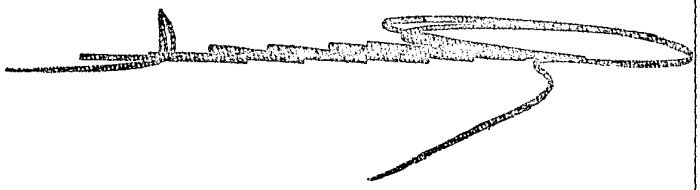
Preparou-se este polímero a partir de cloridrato de poli(N-ctil-alil-amina) auto-reticulada recorrendo a um processo análogo ao descrito no Exemplo 36 mas utilizando menos iodo-metano (3 moles por 1 equivalente de poliamiana) como agente de quaternização.

Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 62%; microanálise, encontrado: C, 60,3%; H, 11.4% N, 4.9%, cloreto, 15.4%; a titulação potenciométriaca demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 52% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 48%; caracteristicas de expansividade: água ou NaCl 0.15M; não molhado; etanol, 8.

Exemplo 51

[Este exemplo descreve a conversão do produto do Exemplo 2 em sal citrato].

Utilizando o produto do exemplo 2 (3.5 g, 0.02 equivalentes sob a forma de sal cloreto) preparou-se uma suspensão em água (35o ml). depois adicionou-se-lhe uma solução de citrato de tri-sódio (59,0 g, o.2 moles) em água (150 ml) e agitou-se a mistura durante a noite. Recolheu-se o sólido por filtração e tratou-se novamente com a mesma quantidade de solução de citrato de tri-sódio. Recolheu-se novamente por filtração o sólido resultante, lavou-se muito bem com água (até os produtos de lavagem estarem isentos de cloreto) e depois permitiu-se a concentração de volume lavando-se sucessivamente com etanol, com acetona e finalmente com éter, e a seguir secou-se in vácuo para proporcionar um derivado quaternário butílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno sob a forma de sal citrato, obtido com o aspecto de um pó branco



(3.0 g); microanálise, encontrado: C, 56.4%; H, 7.5%; cloreto- - não detectável.

Exemplo 52

Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (91% de quaternização).

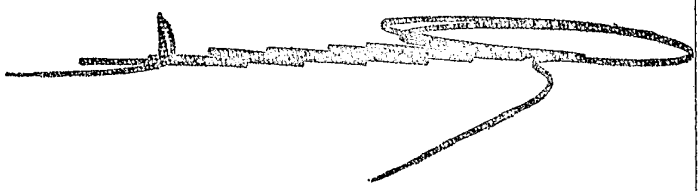
Preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (12.8 g, 0.32 moles) em água (4 ml) e em metanol (88 ml) e adicionou-se lentamente a uma solução de cloridrato de poli (alil-amina) (categoria 10S; obtido em Nitto Boseki Company Ltd; 40 g, 0.4 equivalentes) em água (20 ml) e em metanol (24 ml). Agitou-se a mistura durante 2 horas até ficar homogénea. Depois adicionou-se 1,3-dibromo-propano (4.14 g, 0.02 moles) e aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 60ºC sob agitação até gelificar (10 minutos). Deixou-se a mistura em repouso à temperatura de 60ºC durante 65 horas e depois submeteu-se a um processamento por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 39. Isolou-se poli(alil-amina) reticulada com trimetileno com o aspecto de um gel húmido incolor (816 g, A). [Converteu-se uma amostra (20 g) em cloridrato de poli(alil-amina) reticulada com trimetileno recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 24 para proporcionar o material submetido a microanálise: encontrado: C, 32.3%; H, 9.2%; N, 11.6%; cloreto, 27.4%.

Submeteu-se uma porção de gel A (306 g) a metilação directamente recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 47 com a excepção de se ter preparado primeiro uma massa água e se ter efectuado a secagem por filtração. Repetiu-se este processo e depois permitiu-se a redução do volume do gel utilizando uma solução saturada de cloreto de sódio. Removeu-se o líquido por filtração e com o resíduo preparou-se uma suspensão em água (60 ml) sob agitação e adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (6 ml , 10M) para se ajustar o pH para o valor 11. Após a metilação com ácido fór-

mico/formaldeído, submeteu-se o intermediário poli(N,N-dimetil--alil-amina) reticulada com trimetileno a uma lavagem com água até ficar isenta de ácidos e recolheu-se por filtração para proporcionar um gel húmido incolor, B (342 g).

Com todo o volume de gel B (331 g, cerca de 0.139 equivalentes) preparou-se uma massa com água (300 ml) e tratou-se com uma solução de hidróxido de sódio (10N, 14.0 ml) durante 30 minutos à temperatura ambiente recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água (4 L) e depois permitiu-se a redução de volume através de uma lavagem com etanol (3 x 300 ml) e com DMF (3 x 150 ml). Efectuou-se a secagem por filtração para proporcionar um sódio branco com o qual se preparou uma massa em DMF (141 ml). Depois adicionou-se 1-bromo-octano (9.4 g, 0.049 moles) à suspensão que foi agitada à temperatura de 45ºC durante 7 dias.

Transferiu-se uma porção da suspensão em DMF arrefecida (150 ml), aproximadamente 0.134 equivalentes) para 4 tubos de Carius, diluiu-se com DMF (150 ml no total) e arrefeceu-se fortemente. Adicionou-se à suspensão trietil-amina em excesso (1.46 g, 10%, percentagem molar) e bromo-metano em excesso e fortemente arrefecido (138 g, 1.46 moles). Vedou-se estanquemente os tubos de Carius utilizando vedantes de poli-tetrafluoro-etileno e manteve-se à temperatura de 45ºC, sob pressão, durante 7 dias. Depois arrefeceu-se a mistura de reacção e filtrou-se o produto sólido. Lavou-se esse sólido sucessivamente com água (2 x 500 ml), com ácido clorídrico diluído (2N, 3 x 400 ml) e novamente com água (5 x 500 ml). Finalmente preparou-se uma suspensão desse sólido em água (1. 5 L) e liofilizou-se para proporcionar o polímero em epígrafe (18.2 g) com o aspecto de um sólido branco. Microanálise, (após 2 horas de equilíbrio da amostra exposta a uma atmosfera normal). encontrado: C, 47.5%; H, 11.1%; N, 7.5%; cloreto, 16.1%; brometo, 1.7%; H_2O, 17.5%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 9.0% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava



quaternizado a 91%; características de expansividade: água, 30; NaCl 0.15M, 13; e etanol, 13.

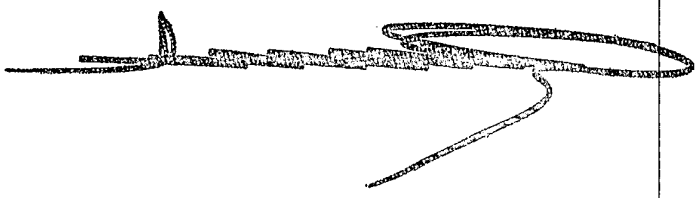
Exemplo 53

[Este Exemplo descreve a preparação de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno necessária como material de partida].

Preparou-se poli(alil-amina) reticulada com trimetileno recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 43 mas utilizando 0.05 moles de 1,3-dibromo-propano por equivalente de cloridrato de poli(alil-amina) (categoria L, peso molecular compreendido entre 8500 e 11000, fornecido por Nitto Boseki Company Ltd., de Fukushima-Ken, Japão; 10 g, 0.1 equivalentes) como material de partida e substituindo o diluente etanol pelo diluente metanol (6 ml).

Isolou-se o produto sob a forma de cloridrato recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 24. à titulação potenciométrica indicou que o peso equivalente do produto, sob a forma de cloridrato de amina, era de 129.

Deixou-se expandir uma porção deste produto (9.72 g, 0.075 equivalentes) numa solução de hidróxido de sódio (3.52 g, 0.088 moles) em água (cerca de 93 ml). Depois adicionou-se lentamente ácido fórmico (66 ml, em excesso) à suspensão agitada de poliamina seguindo-se a adição de uma solução aquosa de formaldeído a 40% p/v (64 ml, em excesso). Depois manteve-se a mistura ao refluxo sob agitação durante 1 dia. Recolheu-se o produto sólido por filtração e lavou-se muito bem com água. A seguir acidificou-se uma amostra (3.5 g de sólido húmido, cerca de 2%) com uma mistura de ácido clorídrico concentrado (2 ml) e de água (30 ml). Lavou-se o sólido obtido com água isenta de ácido, permitiu-se a redução de volume lavando sucessivamente com etanol e com éter e depois secou-se no vácuo para proporcionar o produto polimérico em epígra-



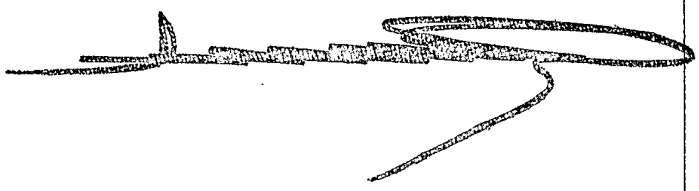
fe com o aspecto de um pó branco (0.148 g). Microanálise, encontrado; C, 57.4%; H, 11.6%; N, 12.1%; cloreto, 17.8%.

Exemplo 54

Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil-alil--amina) reticulada com trimetileno (93% de quaternização).

Converteu-se o cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno, no estado sólido e húmida (168.8 g, cerca de 0.073 equivalentes) (preparada conforme descrito no Exemplo 53) na correspondente forma de base livre preparando uma massa numa solução de hidróxido de sódio (10 M, 8.6 ml) em água (173 ml). Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com água isenta de ácido efectuando-se a redução de volume através de uma lavagem com DMF.

Procedeu-se à aspiração até à secagem parcial e depois preparou-se uma massa em DMF (87 ml). Adicionou-se 1-iodo.octano (6.2 g, 0.026 moles) à suspensão que foi agitada à temperatura de 45ºC durante 1 dia, arrefeceu-se e verteu-se em água (180 ml). Depois recolheu-se o produto sólido por filtração, lavou-se muito bem com água e com etanol e a seguir preparou-se uma massa em água (180 ml) e tratou-se com uma quantidade suficiente de uma solução de hidróxido de sódio (10M, cerca de 1 ml) para aumentar o pH para o valor 11. Depois lavou-se o produto sólido sucessivamente com água e com DMF e a seguir aspirou-se até à secagem. Posteriormente preparou-se uma massa em DMF (75 ml) e adicionou-se iodo-metano (24.6 g, 0.173 moles). Agitou-se a suspensão à temperatura de 45ºC durante 2 dias e depois verteu-se em água (cerca de 0.5 L). Recolheu-se o produto sólido por filtração e lavou-se sucessivas vezes com uma solução de ácido clorídrico concentrado (38 ml) em etanol (250 ml) isenta de iodeto (de cada vez seguiu-se uma lavagem com a acetona). Procedeu-se à lavagem do sólido com água isenta de ácido e depois permitiu-se a redução de volume lavando sucessivamente com acetona e com éter dietílico e a se-



guir secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico em epígrafe no estado sólido e de cor branca (12 g); microanálise, encontrado: C, 53.2%; H, 11.0%; N, 8.1%; cloreto, 18.8%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 7% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 93%; características de expansividade: água, 14; NaCl 0.15M, 7; e etanol, 9.

Exemplo 55

Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno (90% de quaternização).

Preparou-se uma amostra de poli(alil-amina) reticulada com trimetileno recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 52 mas utilizando cloridrato de poli(alil-amina) categoria 3S; peso molecular médio compreendido entre 7500 e 11000, obtido em Nitto Boseki Company Ltd., de Fukushima-ken, Japão; 10 g; 0.1 equivalentes) como material de partida. Isolou-se o produto sólido obtido, lavou-se e secou-se pelo mesmo processo para proporcionar um cloridrato de poli(alil-amina) reticulado com trimetileno com o aspecto de um pó branco (9.93) microanálise, encontrado: C, 39.0%; H, 9.2%; N, 12.3%; cloreto, 30.1%; brometo, 2.8%; peso equivalente calculado com base no valor total de iões haleto = 113.

Efectuou-se a metilação utilizando ácido fórmico e formaldeído ao refluxo durante 26 horas, essencialmente conforme descrito no Exemplo 52, para proporcionar 171 g de cloridrato de poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno com o aspecto de um gel incolor húmido. Alcalinizou-se (hidróxido de sódio) este material (168 g, cerca 0.08 equivalentes) e tratou-se com 1-iodo-octano (5.9 g, 0.024 moles) e depois tratou-se com iodo-metano (23.5, 0.17 moles) conforme descrito no Exemplo 54 para proporcionar o polímero em epígrafe no estado sólido e de cor branca (12.0 g); m croanálise, encontrado: C, 48.0%; H, 11.1%; N, 7.5%; cloreto, 17.6%; brometo,

nenhum; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 10% de cloridrato de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 90%; caracteristicas de expansividade: água, 17; NaCl 0.15M 5; e etanol, 9.

Exemplo 56

Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil--alil-amina) reticulada com trimetileno (88% de quaternização)

Preparou-se uma amostra de cloridrato de poli(alil-amina) reticulada com trimetileno recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 53 mas utilizando cloridrato de poli(alil-amina) de categoria H (peso molecular médio compreendido entre 50000 e 65000, proveniente de Nitto Boseki Company Ltd., de Fukushima-Ken, Japão; 10 g, 0.1 equivalentes) como material de partida. Isolou-se o produto sólido obtido, lavou-se e secou-se pelo mesmo processo descrito no Exemplo 53 para proporcionar o produto polimérico com o aspecto de um pó branco (10.7 g); microanálise, encontrado: C, 39,5%; H, 9.5%; N, 12.8%; cloreto, 31.8%; brometo, 2.5%; peso equivalente analítico= 107.9, calculado em relação ao valor total de iões haleto.

A metilação ao refluxo durante 24 horas recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 53 proporcionou o intermediário C com o aspecto de um gel húmido (170 g). Converteu-se uma pequena amostra de C (3.5 g) em cloridrato conforme descrito no Exemplo 53 para proporcionar cloridrato de poli(N,N-dimetil.alil-amina) reticulada com trimetileno com o aspecto de um pó branco (0.17 g); microanálise, encontrado: C, 52,6%; H, 11.5%; N, 11.0%; cloreto, 17.2%; peso equivalente analítico = 206.

Alcalinizou-se toda a amostra de intermediário C(167 g de um sólido húmido, cerca de 0.093 equivalentes)

(utilizando hidróxido de sódio) e tratou-se com 1-iodo-octano (6.7 g, 0.027 moles) e depois com iodo-metano (26.5 g, 0.19 moles) conforme descrito no Exemplo 54 para proporcionar o polímero em epígrafe com o aspecto de um sólido branco (12.5 g); microanálise, encontrado: C, 47.7%; H, 11.1%; N, 7.4%; cloreto, 17.8%; brometo, nenhum; titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 12% de cloridrato de aina, indicando que o produto estava quaternizado a 88%; características de expansividade: água, 16; NaCl 0.15M, 7; e etanol, 13.

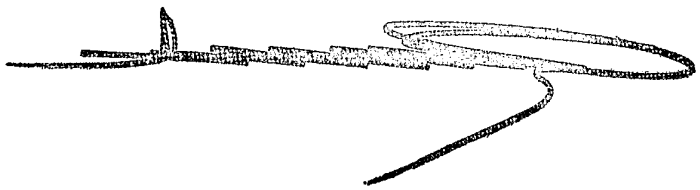
Exemplo 57

[Este exemplo descreve a preparação de um cloridrato de poli (alil-amina) reticulada com trimetileno necessária como material de partida]

Preparou-se poli(alil-amina) reticulada com trimetileno recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 43 mas utilizando 0.05 moles de 1,3-dibromo-propano por equivalente de poli(alil-amina) que constituia o material de partida e substituindo o diluente etanol (60 ml) pelo diluente metanol (230 ml). Com a mistura gelatinosa preparou-se uma dispersão em água utilizando uma misturadora de alta velocidade, recolheu-se por filtração e depois preparou-se uma massa num excesso de uma solução aquosa diluida de ácido clorídrico. Lavou-se primeiro com água isenta de ácido e depois com etanol e a seguir secou-se in vácuo. Obteve-se o produto polimérico com um rendimento de 85%; microanálise, encontrado: C, 39.0%; H, 9.5%; N, 12.8%; cloreto, 33.1%. A titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre, e um peso equivalente ao do cloridrato de amina, de 110; características de expansividade: água, 24; NaCl 0.15M, 18; e etanol, 2.

Exemplo 58

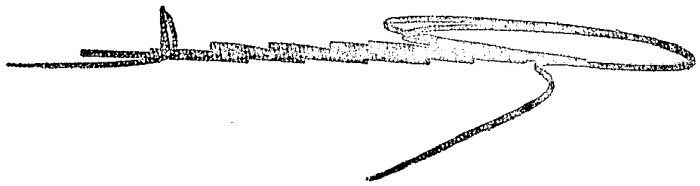
Derivado quaternário octílico/metílico de poli(N,N-dimetil-



alil-amina reticulada com trimetileno (91% de quaternização).

Preparou-se cloridrato de poli(alil-amina) reticulada com trimetileno conforme descrito no exemplo 57 (55.0 g, 0.50 equivalentes) e fez-se expandir numa solução de hidróxido de sódio (20 g, 0.5 moles) em água (cerca de 500 ml). Lentamente adicionou-se ácido fórmico (376 ml em excesso) à suspensão agitada de poliamina seguindo-se a adição de uma solução aquosa de formaldeído (40% p/v, 364 ml; em excesso). Depois aqueceu-se a mistura ao refluxo sob agitação durante 24 horas. Recolheu-se o produto sólido por filtração e lavou-se muito bem com água. A seguir preparou-se com esse produto uma suspensão numa solução de hidróxido de sódio (20,g 0.5 moles) em água (cercade 1 L). recolheu-se o produto sólido por filtração, lavou-se muito bem com água para remoção do excesso de alcali e depois lavou-se com etanol (200 ml) e lavou-se duas vezes com DMF (500 ml de cada vez) para proporcionar o gel de poli(N,N-dimetil-alil-amina) intermediário com o aspecto de uma pastaaparcialmente seca.

Com esta pasta preparou-se uma massa em DMF (500 ml) e adicionou-se-lhe 1-iodo-octano (36.0 g, 0.15 moles) tendo-se agitado a suspensão obtida durante 24 horas à temperatura de 45ºC. Recolheu-se por filtração o produto sólido, lavou-se com água (2 L) e lavou-se duas vezes com etanol (1 L de cada vez) e aspirou-se até à secagem. Depois preparou-se uma massa numa solução de hidróxido de sódio (4.5 g, 0.11 moles) em água (cerca de 1 L) para garantir a conversão completa da amina na sua correspondente forma de base livre. Recolheu-se por filtração o sólido obtido e lavou-se com água isenta de alcali e depois permitiu-se a redução de volume lavando três vezes com DMF (500 ml de cada vez) e aspirou-se até à secagem parcial. Com o resíduo obtido preparou-se uma massa em DMF (500 ml) e adicionou-se-lhe iodo-metano (142 g, 1.0 moles). Agitou-se a suspensão durante 24 horas à temperatura de 45º C e depois verteu-se em água (cerca de 2 litros). Recolheu-se por filtração o sólido obtido e lavou-se sucessivas vezes com uma mistura de ácido clorídrico concentrado (50 ml)



e de etanol (1 L) e de água (500 ml) isenta de iodeto (de cada vez seguiu-se uma lavagem com acetona). Depois lavou-se o sólido com água, permitiu-se a redução de volume através de lavagens com acetona e com eter dietílico e depois secou-se in vácuo para proporcionar o produto polimérico em epígrafe no estado sólido e de cor branca (66,5 g); microanálise, encontrado: C, 53.9%, H, 11.0%; N, 7.8%; cloreto, 19.1%; a titulação potenciométrica demonstrou a inexistência de HCl livre mas demonstrou também a existência de 9.0% de cloridrico de amina, indicando que o produto estava quaternizado a 91%; caracteristicas de expansividade: água, 16; NaCl 0.15M, 9; e etanol, 9.

Exemplo 59

As composições representativas de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com a presente invenção, por exemplo, conforme descrito em qualquer dos exemplos anteriores, adequadas para administração aos seres humanos para fins terapêuticos ou profiláticos, podem ser obtidas do modo seguinte:

(a) Cápsula

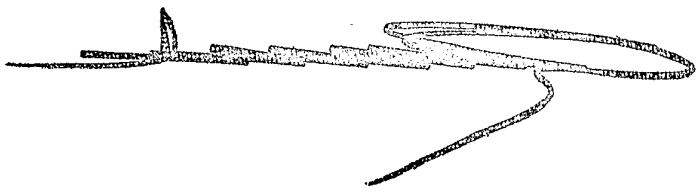
Derivado de alil-amónio polimérico finamente pulverizado	320mg
Celulose microcristalina	80mg

Os materiais finamente pulverizados são introduzidos por um processo convencional em cápsulas de gelatina dura.

(b) Pastilha para mascar

Derivado de alil-amónio polimérico finamente pulverizado	600mg
Celulose microcristalina	120mg
Silica	10mg
Sorbitol	220mg
Lactose	220mg
Estearato de magnésio	12mg
Aromas	5mg

(c) Suspensão líquida

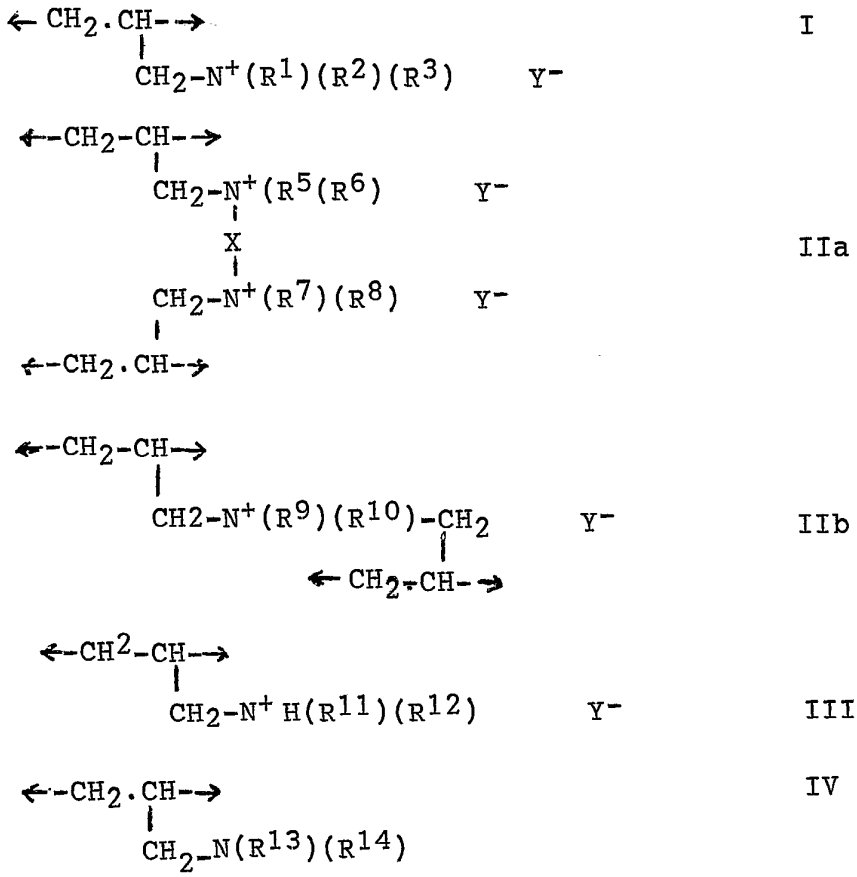


Derivado de alil-amónio polimérico finamente pulverizado	1000 mg
Sorbitol*	200 mg
Citrato de potássio	20 mg
Cloreto de benzil-alcónio *	5 mg
Aromas	5 mg

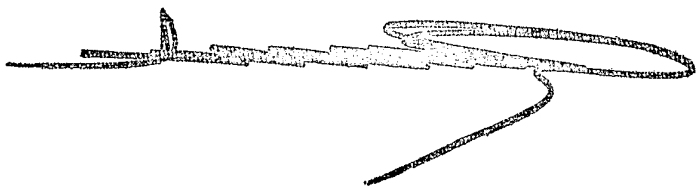
Água desionizada até 10 ml

*Nota: é possível utilizar um agente de suspensão ou um conservante convencionais alternativos.

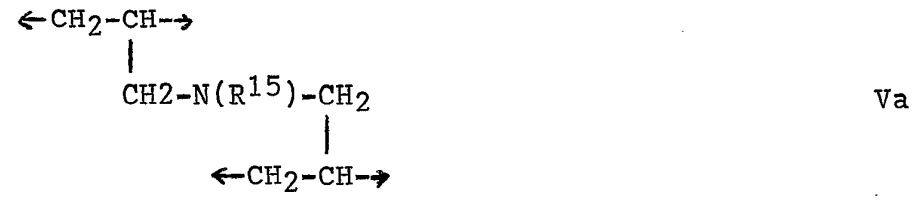
Fórmulas estruturais empiricas



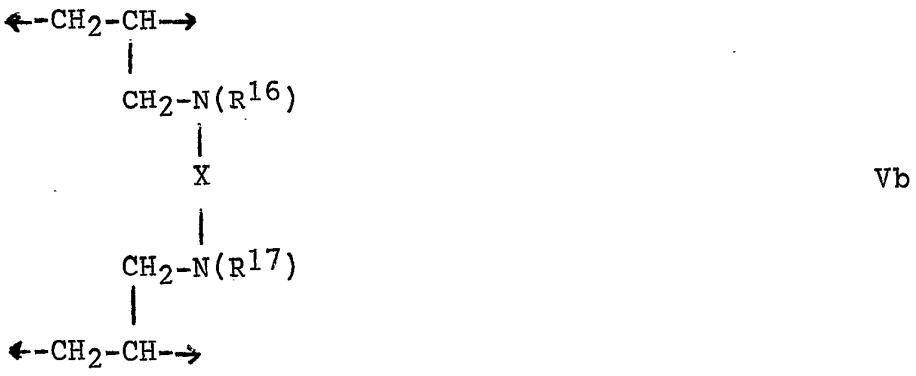
Nota: ← e → indicam pontos de acoplamento às unidades estruturais adjacentes



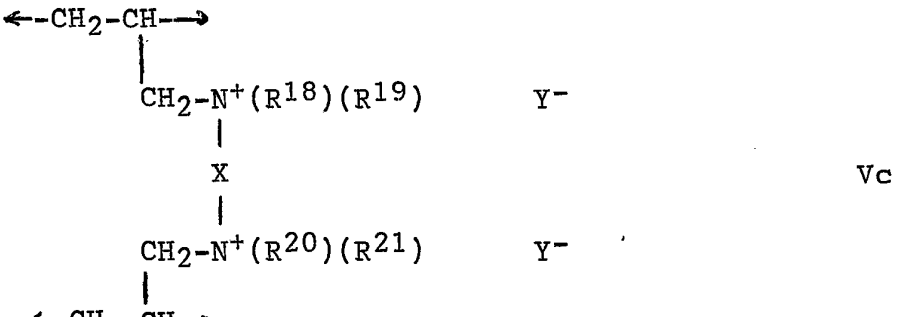
Fórmulas estruturais empíricas



Va



Vb



Vc

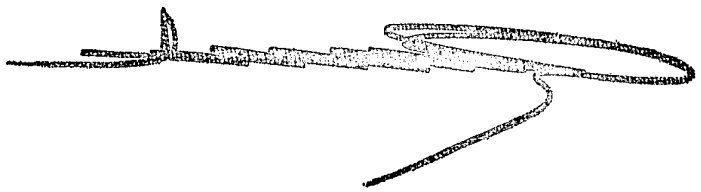


VI



VII

Nota: ← e → indicam pontos de acoplamento às unidades estruturais adjacentes.

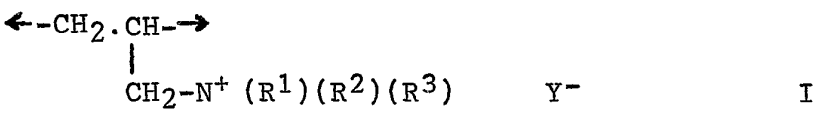


R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

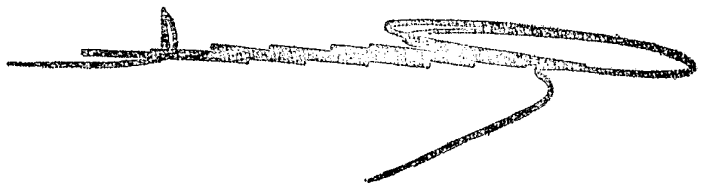
Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico expandível e, insolúvel D1 constituído essencialmente, segundo uma ordem qualquer, por:

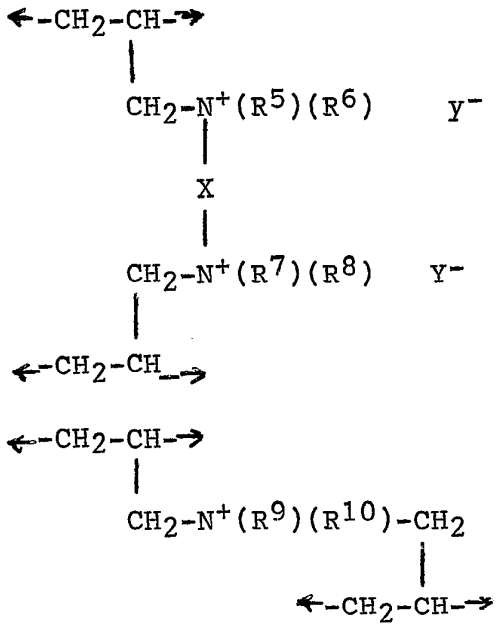
(i) pelo meno um valor 10% molar de unidades estruturais de propil-amónio quaternário possuindo a fórmula I empírica:



em que um dos radicais R^1, R^2 e R^3 representa um grupo alquilo(C_1-C_{16}), ciclo-alquilo(C_4-C_{12}) ou fenil-alquilo-(C_1-C_4), suportando o último radical fenilo facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4) outro dos radicais R^1, R^2 e R^3 representa um grupo alquilo(C_1-C_4); e o outro dos radicais R^1, R^2 e R^3 representa um grupo alquilo(C_1-C_4) que suporta facultativamente um substituinte carbamoilo, um grupo alquilo(C_2-C_4) que suporta um substituinte hidróxi num átomo de carbono diferente de um átomo de carbono na posição α; e o símbolo Y representa um anião fisiologicamente aceitável;

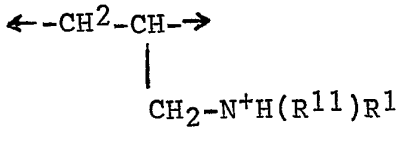
(ii) um valor compreendido entre 0.5% e 10% molar de unidades estruturais de reticulação que possuem praticamente as fórmulas IIa e/ou IIb empíricas:



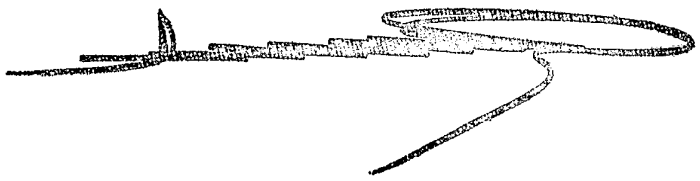


em que os radicais R^5, R^6, R^7 e R^8 representam independentemente um átomo de hidrogénio ou possuem qualquer das significações definidas antes para os radicais R^1, R^2 e R^3,; um dos radicais R^9 e R^{10} representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) e o outro dos radicais R^9 e R^{10} possui uma das significações definidas antes para os radicais R^1, R^2 e R^3; o símbolo Y possui as significações definidas antes; e o símbolo X representa um grupo de reticulação; e

(iii) a parte restante é praticamente constituída por unidades de propilamina estrutural de fórmula III empírica:

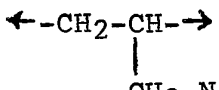


em que os radicais R^{11} e R^{12} representam independentemente um átomo de hidrogénio ou possuem qualquer das significações definidas antes para os radicais R^1, R^2 e R^3, e o símbolo Y possui as significações definidas antes; possuindo esses derivados D1 a propriedade de aumentar de volume entre 2 e 200 vezes numa mistura consti



tuída pelo menos por água, uma solução aquosa de cloreto de sódio 0.15M e etanol, caracterizado pelo facto de se fazer a alquilação de um derivado E de poli(alil-amina) reticulada o qual é constituído praticamente, segundo uma ordem qualquer por:

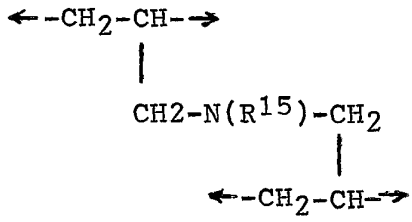
(i) pelo menos um valor 10% molar de unidades estruturais de propilamino substituído secundário e/ou terciário de fórmula IV empírica:



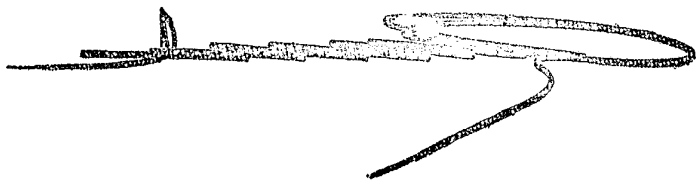
IV

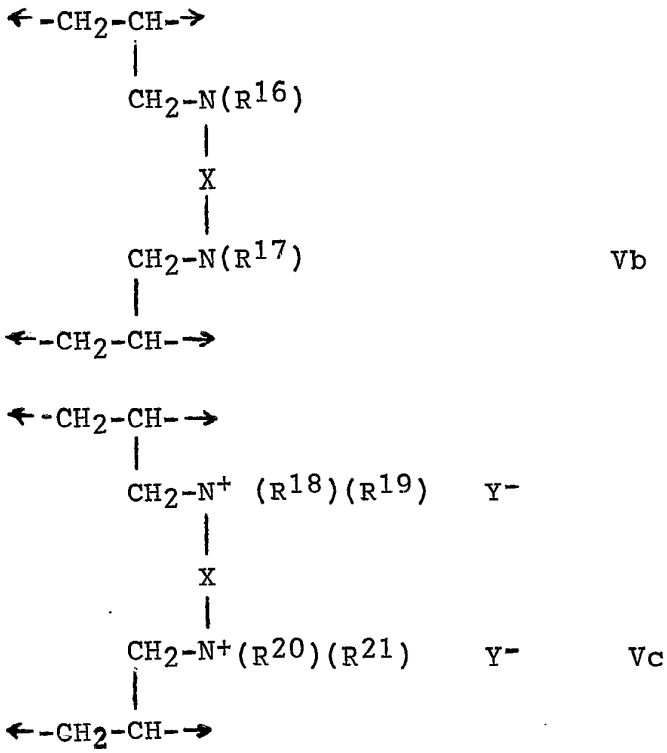
em que um dos radicais R^{13} e R^{14} representam um grupo alquilo(C_1-C_{16}), ciclo-alquilo(C_4-C_{12}) ou fenil-alquilo(C_1-C_4) facultativamente substituído conforme definido antes, e o outro dos radicais R^{13} e R^{14} representam um átomo de hidrogénio ou representam um grupo alquilo (C_1-C_4) que suporta facultativamente um substituinte carbamoilo, ou representa um grupo alquilo(C_2-C_4) que suporta um substituinte hidróxi num átomo diferente de um átomo de carbono na posição α ;

(ii) um valor aproximadamente compreendido entre 0,5% e 10% molar de unidades estruturais de reticulação que possuem praticamente as fórmulas empíricas Va, Vb e/ou Vc;



Va



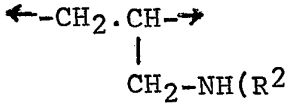


Vb

Vc

em que os radicais R^{15}, R^{16} e R^{17} representam independentemente um átomo de hidrogénio ou posuem uma das significações definidas para os radicais R^{13} e R^{14} no passo (i) anterior, e os radicais R^{18}, R^{19}, R^{20} e R^{21} possuem independentemente qualquer das significaçoes definidas para os radiacis R^{13} e R^{14} no passo (i) anterior com excepção do átomo de hidrogénio e, na fórmula Vc, o símbolo Y representa um anião; e

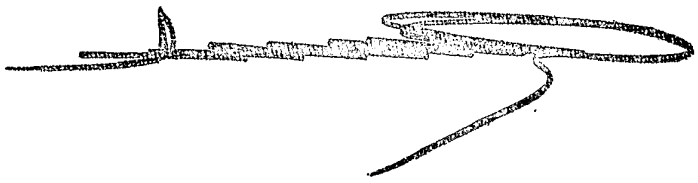
(iii) a parte restante é praticamente constituída por unidades de propilamino estrutural de fórmula VI:



VI

em que o radical R^{22} possui uma das significações anteriormente definidas para os radicais R^{13} e R^{14} com a excepção do átomo de hidrogénio,

por reacção com um agente de alquilação adequado, incorporando-se deste modo pelo menos um valor 10% molar de



grupos amino substituídos quaternários anteriormente definidos.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico no qual se exige grupos amino quaternários diferentemente substituídos, caracterizado pelo facto de na reacção de alquilação se efectuarem dois passos que consistem em fazer primeiro a reacção com uma quantidade adequada de um agente de alquilação de elevado peso molecular e depois se fazer a reacção com um agente de alquilação de baixo peso molecular.

- 3ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de:

(a) numa unidade estrutural de fórmula I, um dos radicais R^1 R^2 e R^3 representar um grupo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-octilo, ciclo-dodecilo, benzilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo ou 3-fenil-propilo, podendo o radical fenilo em qualquer dos últimos quatro grupos suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre átomos de fluor, cloro ou bromo ou entre grupos metilo, etilo, isopropilo, metoxi e etoxi; outro dos radicais R^1, R^2 e R^3 representar um grupo metilo, etilo, propilo ou butilo; e o outro dos radicais R^1, R^2 e R^3 representar um grupo metilo, etilo, propilo ou butilo, podendo qualquer deles suportar facultativamente um substituinte carbamoilo, ou representar um grupo 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo ou 4-hidroxi-butilo;

(b) numa unidade estrutural de fórmula IIa, os radicais R^5, R^6, R^7 e R^8 representarem independentemente um átomo de hidrogénio ou possuirem uma das significações anteriormente definidas para os radicais R^1, R^2 e R^3 no passo (a), o símbolo X representar um grupo de reticulação seleccionado entre grupos polimetileno que possuem até 14 átomos de carbono, contendo facultativamente um ou vários substituintes hidróxi, ou X representar um grupo poli-(etileno-oxi)etileno de fórmula $-[CH_2CH_2O]_nCH_2CH_2-$ na qual o símbolo n representa um inteiro compreendido entre 1 e 6;

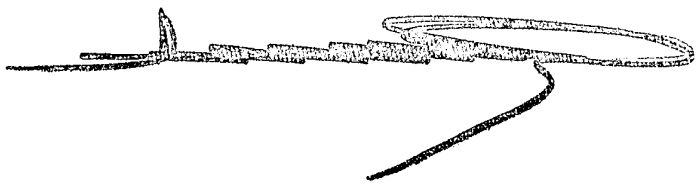
(c) numa unidade estrutural de fórmula IIb, um dos radicais R^9 e R^{10} representar um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, propilo ou butilo, e o outro dos radicais R^9 e R^{10} possuir uma das significações definidas anteriormente para os radicais R^1, R^2 e R^3 no passo (a);

(d) numa unidade estrutural de fórmula III, os radicais R^{11} e R^{12} representarem independentemente um átomo de hidrogénio ou possuirem uma das significações anteriormente definidas para os radicais R^1, R^2 e R^3 no passo (a);

e ainda pelo facto de em qualquer das unidades estruturais o símbolo Y representar um anião fisiologicamente aceitável seleccionado a partir de aniões de ácidos fortes e de ácidos orgânicos.

- 4ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o grupo X de reticulação ser seleccionado entre trimetileno, tetrametileno, hexametileno, octametileno, decametileno, dodecametileno, 2-hidroxi-trimetileno 2,7-di-hidroxi-octametileno e tri(etileno-oxi)etileno; e por o anião fisiologicamente aceitável ser seleccionado entre haletos, sulfato, fosfatos, acetatos, propionatos, lactatos citratos, tartratos e gluconatos.



- 5ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de um dos radiacis R^1, R^2 e R^3 representar um grupo metilo, butilo, 3-metil-butilo, hexilo, octilo, dodecilo ou benzilo, e os outros dos radicais R^1, R^2 e R^3 representar o grupo metilo e por o símbolo X representar um grupo trimetileno, 2-hidroxi-trimetileno e dodecametileno.

- 6ª -

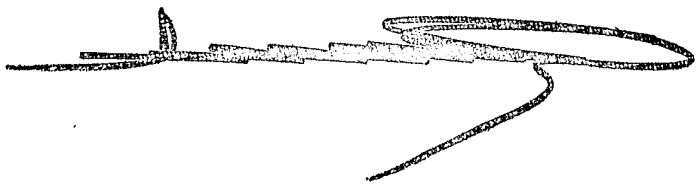
Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de a quantidade total, de unidades estruturais que contém amino substituído quaternário de fórmulas I, IIa e/ou IIb estruturais empíricas constituir um valor de pelo menos 15% molar do derivado polimérico.

- 7ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de pelo menos em 75% das unidades estruturais de fórmula I o grupo $-N(R^1)(R^2)(R^3)$ ser seleccionado entre $-N(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$(butilo), $-N(CH_3)_2$(hexilo), $-N(CH_3)_2$(3-metil-butilo), $-N(CH_3)_2$(benzilo), $-N(CH_3)_2$ (octilo) e $-N(CH_3)_2$ (dodecilo).

- 8ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de aumentar de volume aproximadamente entre 3 e 75 vezes numa mistura constituída por água, por uma solução aquosa de cloreto de sódio 0.15M e por etanol.



- 9ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de estar praticamente na forma de base livre.

- 10ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico expandível e insolúvel de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de ser praticamente constituído, por uma ordem qualquer por:

(i) pelo menos um valor 60% molar de unidades estruturais de propil-amónio quaternário de fórmula I empírica na qual o grupo $-N(R^1)(R^2)(R^3)$ pode ser $-N(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$(butilo), $-N(CH_3)_2$(hexilo), $-N(CH_3)_2$(octilo) ou $-N(CH_3)_2$ (dodecilo);

(ii) o valor aproximadamente compreendido entre 3% e 8% molar de unidades estruturais de reticulação que possuem praticamente IIa empírica na qual o grupo de fórmula $-N(R^5)(R^6)-X-N(R^7)(R^8)-$ pode ser $-N(CH_3)_2.CH_2-CH_2.CH_2.N(CH_3)_2-$, $-NH(CH_3).-CH_2.CH_2.CH_2N(CH_3)_2$ ou $-NH(CH_3).CH_2.CH_2CH_2.NH(CH_3)-$; e

(iii) a parte restante ser praticamente constituida por unidades estruturais de propilamino de fórmula III empírica na qual o grupo $-NH(R^{11})(R^{12})$ representa $-NH(CH_3)_2$;
Y representar um haleto ou um anião de um ácido orgânico fisiologicamente aceitável; possuindo esse derivado a propriedade de aumentar de volume entre 3 a 30 vezes aproximadamente numa mistura de água, de uma solução aquosa de cloreto de sódio 0.15M e de etanol,

- 11ª -

Processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico expandível e insolúvel de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de ser seleccionado entre:

(a) poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno, derivado quaternário de butilo com cerca de 48% de quaternização total;

(b) poli (N-octil-alil-amina) auto-reticulada, derivado quaternário de dimetilo com cerca de 66% de quaternização total;e

(c) poli(N,N-dimetil-alil-amina) reticulada com trimetileno, derivado quaternário de metilo/octilo com cerca de 90% de quaternização; sob a forma de sal com um anião fisiologicamente aceitável.

- 12ª -

Processo para a preparação de uma composição farmaceutica caracterizada pelo facto de se incorporar o derivado de alil-amónio polimérico quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos de patente britânicos apresentados em 7 de Dezembro de 1990 e em 10 de Maio de 1991, sob os nºs. 9026616.4 e 9110180.8, respectivamente.

Lisboa, 6 de Dezembro de 1991.

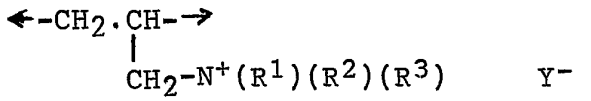
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ALIL-AMÓNIO POLIMÉRICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

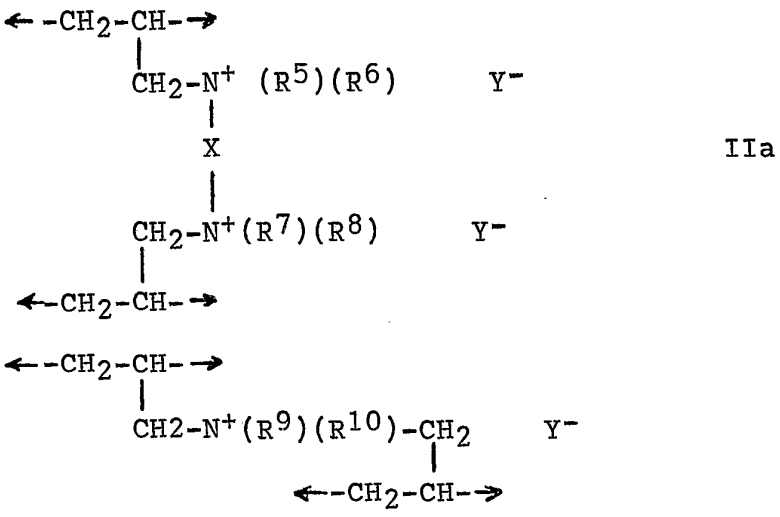
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de alil-amónio polimérico expandível e insolúvel D1 constituído essencialmente, segundo uma ordem qualquer, por:

(i) pelo menos um valor 10% molar de unidades estruturais de propil-amónio quaternário possuindo a fórmula I empírica:



I

(ii) um valor compreendido entre 0.5% e 10% molar de unidades estruturais de reticulação que possuem praticamente as fórmulas IIa e/ou IIb empíricas:

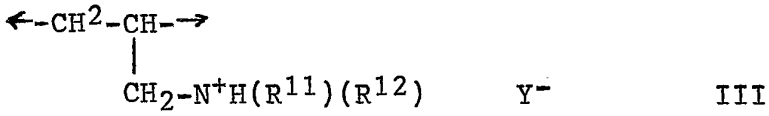


IIa

e

(iii) a parte restante é praticamente constituída por unidades de propilamina estrutural de fórmula III empírica:

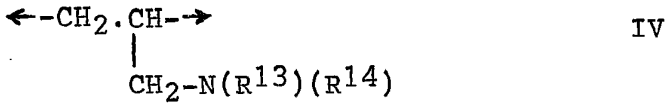




Y^- III

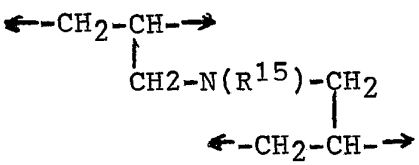
que compreende fazer-se a alquilação de um derivado E de poli(alil-amina) reticulada o qual é constituído praticamente, segundo uma ordem qualquer por:

(i) pelo menos um valor 10% molar de unidades estruturais de propilamino substituído secundário e/ou terciário de fórmula IV empírica:

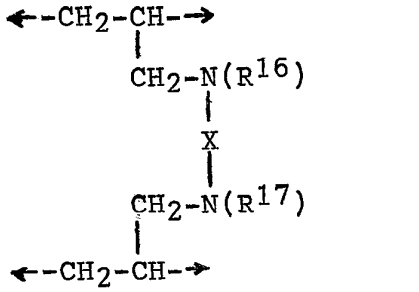


IV

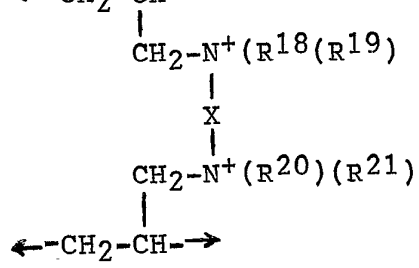
(ii) um valor aproximadamente compreendido entre 0,5% e 10% molar de unidades estruturais de reticulação que possuem praticamente as fórmulas empíricas Va, Vb e/ou Vc:



Va



Vb

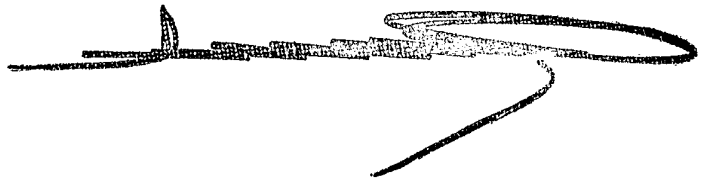


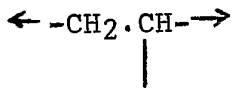
Y^-

Vc

Y^-

(iii) a parte restante é praticamente constituída por unidades de propilamino estrutural de fórmula VI:





CH_2-NH(R^{22}) VI

por reacção com um agente de alquilação adequado, incorporando-se deste modo menos um valor 10% molar de grupos amino substituídos quaternários anteriormente definidos.