

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 680**

51 Int. Cl.:

C08B 37/08 (2006.01)

C08B 31/04 (2006.01)

C07D 295/15 (2006.01)

C08B 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2006 E 06778556 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 1934263**

54 Título: **Nuevos polímeros cuaternarios**

30 Prioridad:

20.09.2005 FI 20055503

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.09.2013

73 Titular/es:

**ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
Albert Einstein Centre, Nottingham Science &
Technology Park, University Boulevard
Nottingham, Nottinghamshire NG7 2TN, GB**

72 Inventor/es:

**HOLAPPA, JUKKA;
JÄRVINEN, TOMI;
NEVALAINEN, TAPIO;
SAVOLAINEN, JOUKO y
SAFIN, RUSTAM**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 423 680 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos polímeros cuaternarios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos polímeros cuaternarios y a procedimientos para la adición de restos amonio cuaternario a oligómeros o polímeros, tales como cualquier polímero natural, semisintético o sintético, preferentemente a quitosano y quitina, a través de diferentes espaciadores enlazados covalentemente. Dichos derivados de polímero de amonio cuaternario tienen una solubilidad acuosa mejorada, y utilidad y actividad en numerosas aplicaciones industriales, por ejemplo, en aplicaciones farmacéuticas, en cosméticos, ciencia de alimentos, purificación de agua, industria de la pulpa y el papel, y en la industria textil. Se pueden insertar uno o más
10 restos cuaternarios en una unidad monomérica del polímero. La presente invención también se refiere a ácidos de piperazinio mono y dicuaternarios útiles en la preparación de dichos polímeros, así como a procedimientos para su preparación.

Antecedentes de la invención

15 El quitosano (poli-1,4-β-D-glucosamina) es un polisacárido no tóxico (Journal of Biomedical Material Research 59, 2002, 585) y biodegradable (Biomaterials 20, 1999, 175) que deriva de la quitina por desacetilación en condiciones básicas. El término quitosano se usa para describir una gran diversidad de heteropolímeros de glucosamina y N-acetilglucosamina con diversos grados de desacetilación y pesos moleculares. El quitosano tiene numerosas aplicaciones potenciales en diversos campos, por ejemplo, en farmacia y medicina (Drug Development and Industrial Pharmacy 24, 1998, 979; Pharmaceutical Research 15, 1998, 1326; S.T.P. Pharma Science 10, 2000, 5), ciencia de alimentos (International Dairy Journal 14, 2004, 273; Agro Food Industry Hi-Tech 14, 2003, 39), purificación de agua (Water Research 34, 2000, 1503), industria de la pulpa y el papel (Journal of Applied Polymer Science 91, 2004, 2642), y en la industria textil (Journal of Macromolecular Science Polymer Reviews C43, 2003, 223).

25 El obstáculo principal para el uso de quitosano en diferentes aplicaciones es su mala propiedad de solubilidad, especialmente su mala solubilidad acuosa. La mala solubilidad de la quitina y el quitosano se debe a los fuertes enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares que conducen a estructuras altamente cristalizadas. El quitosano se disuelve sólo en soluciones acuosas ácidas debido a la protonación de los grupos amino del polímero. El quitosano tiene una solubilidad muy mala en todos los disolventes orgánicos comunes. El quitosano se vuelve soluble en agua cuando el grado de desacetilación es de aproximadamente un 50 % debido a una conformación desfavorable para la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares (Biomacromolecules 1, 2000, 609). Se han diseñado y sintetizado diversos derivados de quitina y de quitosano, fundamentalmente para mejorar las propiedades de solubilidad del quitosano (Progress in Polymer Science 26, 2001, 1921; Progress in Polymer Science 29, 2004, 887). Los derivados de quitosano aniónico solubles en agua son derivados de ácidos carboxílicos (International Journal of Biological Macromolecules 14, 1992, 122; European Polymer Journal 39, 2003, 1629), fosfatos (Carbohydrate Polymers 44, 2001, 1) y sulfatos (Carbohydrate Research 302, 1997, 7). Otros derivados de quitosano solubles en
35 agua son derivados poli(etilenglicolados) (Carbohydrate Polymers 36, 1998, 49).

40 Son derivados de quitosano solubles en agua importantes los derivados con un resto amonio cuaternario. Estos derivados tienen dos ventajas principales sobre el quitosano precursor: (1) son solubles en agua en un amplio intervalo de pH que incluye condiciones neutras y básicas, y (2) tienen carga positiva permanente en el esqueleto del polímero. Se considera habitualmente que la naturaleza policatiónica es la responsable de las propiedades y actividad únicas del quitosano. Los derivados cuaternarios de quitosano se pueden preparar por cuaternarización de un grupo amino ya presente en el polímero o bien por adición de un resto o restos amonio cuaternario. La síntesis de (N,N,N)-trimetilquitosano se ha estudiado y publicado ampliamente (Carbohydrate Polymers 5, 1985, 297; International Journal of Biological Macromolecules 8, 1986, 105; Carbohydrate Polymers 24, 1994, 209; Carbohydrate Polymers 36, 1998, 157; Drug Development and Industrial Pharmacy 27, 2001, 373). Las propiedades farmacéuticas del (N,N,N)-trimetilquitosano se han estudiado ampliamente (por ejemplo, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58, 2004, 225; Biomaterials 23, 2002, 153; Carbohydrate Research 333, 2001, 1). Sin embargo, no se pueden obtener estructuras derivadas de quitosano uniformes bien definidas por metilación directa si no se protegen los grupos hidroxilo. Los grupos hidroxilo del polímero, es decir, el hidroxilo primario en la posición 6 y el hidroxilo secundario en la posición 3, también se metilan. No se pueden obtener altos grados de cuaternarización sin la O-metilación total del polisacárido (Carbohydrate Polymers 36, 1998, 157).
50

El grupo amino del quitosano también se ha cuaternarizado en primer lugar por alquilación reductora con aldehídos para formar iminas, seguido de reducción para obtener los derivados de N-alquilo. Estos derivados de alquilo se cuaternarizan adicionalmente con yoduros de alquilo (Polymer Bulletin 38, 1997, 387; Carbohydrate Research 333, 2001, 1; European Polymer Journal 40, 2004, 1355). Uragami y colaboradores han reticulado (N,N,N)-trimetilquitosano con diversos agentes de reticulación, por ejemplo, con tetraetoxisilano (Biomacromolecules 5, 2004, 1567) y con dietilenglicoldiglicidiléter (Macromolecular Chemistry and Physics 203, 2002, 1162). Murata y col. cuaternarizaron algunos grupos amino de un derivado de galactosa del quitosano (Carbohydrate Polymers 29, 1996, 69; Carbohydrate Polymers 32, 1997, 105). Ucheqbu y col. prepararon un palmitoil quitosano de amonio cuaternario para obtener un polijabón para el suministro de fármacos (International Journal of Pharmaceutics 224, 185-199). Sin

embargo, todos ellos comparten el mismo problema con el (N,N,N)-trimetilquitosano, es decir, no se pueden obtener estructuras uniformes debido a la metilación de los grupos hidroxilo del polímero durante el procedimiento sintético.

El resto amonio cuaternario se puede insertar en las estructuras del polímero a través de diversos espaciadores. Se puede obtener cloruro de N-[(2-hidroxi-3-trimetilamonio)propil]quitosano por reacción de quitosano con cloruro de glicidiltrimetilamonio (Biomaterials 24, 2003, 5015; Carbohydrate Research 339, 2004, 313; Coloration Technology 120, 2004, 108; Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects 242, 2004, 1; Polymer Journal 32, 2000, 334; International Journal of Biological Macromolecules 34, 2004, 121-126). Este N-[(2-hidroxi-3-trimetilamonio)propil]quitosano se ha estudiado para diferentes aplicaciones tales como en cosméticos (por ejemplo, los documentos de patente US4772690 ; US4822598 ; US4976952). Este derivado con cadenas de alquilo de diversas longitudes unidas a un nitrógeno cuaternario también se ha descrito como agente antimicrobiano (documento de patente US6306835) y como agente de disminución del colesterol (documento de patente W09206136).

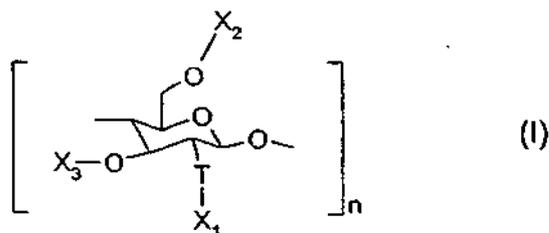
Otro ejemplo de derivados cuaternarios de quitosano es el N-betaínato de quitosano (Macromolecules 37, 2004, 2784; S.T.P. Pharma Sciences 8, 1998, 291). Lee y col. prepararon diaminoalquilquitosanos cuaternarizados para obtener derivados de quitosano que tienen dos restos cuaternarios (Bioscience Biotechnology and Biochemistry 63, 1999, 833; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12, 2002, 2949). Chun-Ho y col. prepararon y estudiaron la actividad antibacteriana de la (trietilaminoetil)quitina (Polymers for Advanced Technologies 8, 1997, 319). Suzuki y col. prepararon quitosano N-p-(N-metilpiridinio)metilado y quitosano N-4-[(3-trimetilamonio)propoxi]bencilado y estudiaron la resistencia eléctrica de estos materiales (Polymer Journal 32, 2000, 334).

También se han modificado otros polisacáridos mediante la inserción de un resto amonio cuaternario, por ejemplo, celulosa (Macromolecular Materials and Engineering 286, 2001, 267) y almidón (International Journal of Biological Macromolecules 31, 2003, 123). Hay varios productores comerciales de estos derivados cuaternarios de almidón y celulosa solubles en agua. Tsal y col. informaron de la alquilación de almidón con clorhidrato de cloruro de 4,4-dietil-1-(cloroetil)piperazinio monocuaternario y con dicloruro de 1-glicidil-1,4,4-trimetilpiperazinio dicuaternario (documento de patente US5349089). Sin embargo, no se informó de ninguna propiedad fisicoquímica, por ejemplo, la solubilidad acuosa de estos derivados de almidón alquilados.

Los presentes inventores prepararon anteriormente derivados de N-metilpiperazina no cuaternaria de quitosano, pero estos eran sólo relativamente más solubles en agua que el quitosano precursor (Biomacromolecules 6, 2005, 858). Al preparar derivados de piperazina cuaternaria se pueden obtener derivados que son altamente solubles en agua en un amplio intervalo de pH. Sin embargo, los derivados de piperazina cuaternaria no se pueden preparar directamente a partir de estos derivados de quitosano no cuaternarios. Para obtener un átomo de nitrógeno cuaternario se necesitan condiciones de reacciones severas habitualmente con un gran exceso del reactivo de alquilación. Es imposible obtener derivados de quitosano bien definidos por alquilación de derivados del quitosano no cuaternarios, dado que este enfoque podría dar como resultado un heteropolímero con restos piperazina tanto dicuaternaria como monocuaternaria en los monómeros. También se podrían alquilar los grupos hidroxilo del quitosano. Se ha mostrado que la alquilación de los grupos hidroxilo del quitosano disminuye la solubilidad acuosa del quitosano, por ejemplo, Sieval y col. informaron que los derivados de quitosano cuaternarios con altos grados de O-metilación eran insolubles en agua, incluso con un alto grado de cuaternarización (Carbohydrate Polymers 36, 1998, 157). Esto también prueba que los derivados de quitosano cuaternarios, incluso con un alto grado de cuaternarización, no son necesariamente solubles en agua.

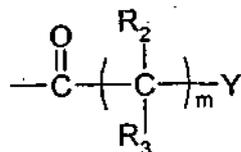
Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un nuevo grupo de polímeros representados por la siguiente fórmula general:

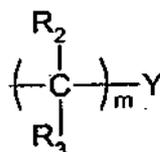


45 en la que

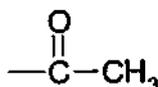
- T es NH u O,
- X₁, X₂ y X₃ son independientemente:
- H o



en el caso en que T sea NH (es decir quitina y quitosano), X₁, X₂ y X₃ también pueden ser

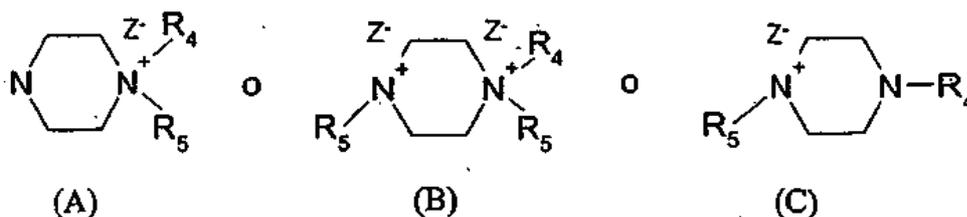


y, además, X₁ también puede ser:

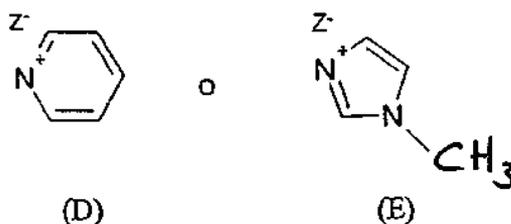


5

en las que R₂ y R₃ son independientemente H o una cadena de alquilo lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir con 1 a 6 átomos de carbono y m es un número entero de 1 a 12, Y es un resto amonio cuaternario seleccionado entre restos piperazina que tienen la fórmula



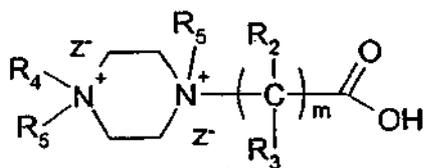
10 o se selecciona entre los grupos



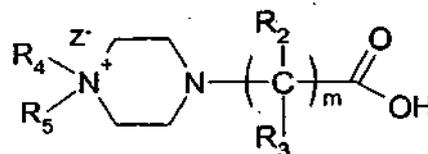
15 en las que R₄ y R₅ son independientemente una cadena de alquilo lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir con 1 a 6 átomos de carbono, Z⁻ es un contraion cargado negativamente, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en Cl⁻, Br⁻, I⁻, OH⁻, R₁COO⁻, R₁SO₄⁻, en el que R₁ es H o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un resto aromático, en los que el grado de sustitución (ds) del sustituyente cuaternario para el total de los grupos X₁, X₂ y X₃ es de 0,01 a 3, n es el grado de polimerización, y puede ser un número entero de 2-100.000,

20 con la condición de que cuando T sea O, Y únicamente puede tener el significado de un grupo de fórmula (A), (B), (C) o (E) como se ha definido.

La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los nuevos polímeros cuaternarios. También se describen ácidos de piperazinio mono y dicuaternario de fórmula



VIIIa



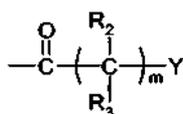
VIIIb

en las que R₂, R₃, R₄, R₅, m y Z' son como se han definido anteriormente, así como sales básicas de los mismos, así como procedimientos para la preparación de los mismos.

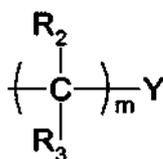
- 5 De acuerdo con un aspecto más, la invención se refiere a nuevos derivados de cualquier polímero de carbohidrato, o cualquier otro polímero natural, semisintético o sintético que tiene un grupo hidroxilo o amino sustituido con un grupo cuaternario como se ha definido anteriormente para X₁, X₂ o X₃, en los que Y es un grupo de piperazina mono o dicuaternarizada de fórmula (A), (B), (C) o (E) como se ha definido anteriormente.

Descripción detallada de la invención

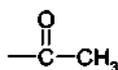
- 10 Las unidades monoméricas de los polímeros cuaternarios pueden estar independientemente sustituidas con los grupos X₁, X₂ y X₃. De ese modo, puede haber diferentes monómeros en los polímeros, es decir, uno o más grupos funcionales de algunas de las unidades monoméricas están sustituidos con grupos cuaternarios (es decir X₁, X₂ y/o X₃ =



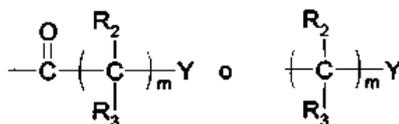
- 15 y algunos están sin sustituir (es decir, X₁, X₂ y X₃ = H). En el caso en que T sea NH (es decir quitina y quitosano), X₁, X₂ y X₃ también pueden ser



y, además, X₁ también puede ser:



- 20 Estos diferentes monómeros pueden estar distribuidos uniformemente dentro de la estructura del polímero o también pueden formar bloques estructurales. El grado de sustitución del sustituyente cuaternario



- 25 de la estructura del polímero puede ser de 0 a 1 independientemente para cada uno de los grupos X₁, X₂ y X₃ siendo, sin embargo, el grado de sustitución total para todos los grupos X₁, X₂ y X₃ en conjunto al menos 0,01, para proporcionar un contenido de sustituyente cuaternario necesario en el polímero. El grado de sustitución máximo es 3, en cuyo caso hay tres sustituyentes cuaternarios por monómero en cada unidad monomérica del polímero. Un grado de sustitución de, por ejemplo, 0,01 para un sustituyente significa que hay un promedio de 1 de dichos sustituyentes por cada 100 unidades monoméricas del polímero, y un grado de sustitución de 1 significa que hay un promedio de un sustituyente en cada unidad monomérica del polímero.

- 30 Normalmente, el grado de sustitución del grupo cuaternario estará en el intervalo de 0,05 a 1. Sin embargo, el grado de sustitución óptimo depende de las aplicaciones en las que se usen estos derivados poliméricos cuaternarios.

5 En la fórmula anterior, un grupo alquilo en el significado de R₁ a R₅ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, y preferentemente en una cadena lineal. Un grupo alquilo ventajoso es el grupo metilo. En la fórmula anterior, R₂ y R₃ son preferentemente hidrógeno. Dicho grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes pueden ser alcoxi inferior (1-3 átomos de carbono), hidroxilo o halógeno.

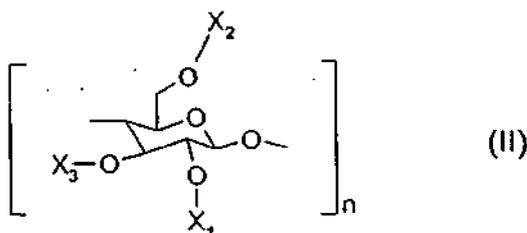
En el contexto de la invención, un grupo aromático es ventajosamente un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo naftilo, que puede estar sustituido o sin sustituir con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior o alcoxi inferior (1-3 átomos de carbono) o halógeno.

10 En la fórmula anterior, n es el grado de polimerización, y puede ser un número entero que proporciona un polímero con 2-100.000 unidades estructurales, es decir, el polímero puede variar de un dímero con dos monómeros a un polímero con un peso molecular de al menos 10.000.000.

Un grupo preferente de polímeros es aquel en el que T es NH, X₁, X₂ y X₃ son como se han definido anteriormente, en el que Y es uno de los grupos que tienen la fórmula (A), (B) o (C), y en el que el grado de sustitución del grupo cuaternario es de 0,01 a 1, preferentemente de 0,05 a 1.

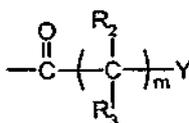
15 Un grupo preferente de derivados de polímero se forma con los que tienen la fórmula (I) anterior en la que T es NH, X₂ y X₃ son hidrógeno y X₁ es hidrógeno, acetilo o un grupo que contiene un resto amonio cuaternario, especialmente uno de los grupos que tienen la fórmula (A) a (E), y en particular la fórmula (A), (B) o (C). En tal caso el grado de sustitución del grupo cuaternario variará de 0,01 a 1, siendo preferentemente de 0,05 a 1.

20 De acuerdo con una realización preferente, cuando el esqueleto del polímero es almidón, celulosa, pululano o dextrano, la fórmula general del derivado de polímero es:



en la que X₁, X₂, X₃ tienen las fórmulas presentadas anteriormente, en la que Y tiene el significado de un grupo cuaternario de fórmula (A), (B), (C) o (E), y R₂, R₃, R₄, R₅, Z', m y n son como se han definido anteriormente, y el grado de sustitución del grupo cuaternario en el polímero es de 0,01 a 1.

25 Como en el caso de la quitina y el quitosano, puede haber diferentes unidades monoméricas en dichos polímeros de fórmula (II), es decir, en cualquier unidad monomérica uno o más grupos funcionales pueden estar sustituidos (es decir, X₁, X₂, y/o X₃ =

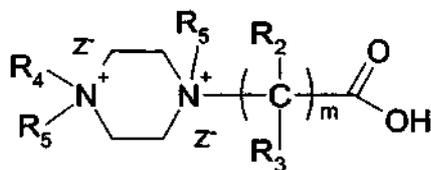


30) o los grupos funcionales pueden estar sin sustituir (es decir, X₁, X₂, y X₃ = H). Las diferentes unidades monoméricas pueden estar distribuidas uniformemente o también pueden formar bloques estructurales dentro de la estructura del polímero. El grado de sustitución de los grupos cuaternarios es como se ha descrito anteriormente para las estructuras de quitina y de quitosano.

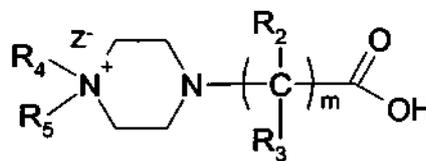
35 También se describen ácidos de piperazinio mono y di-cuaternario de fórmulas VIIIa y VIIIb ofrecidas posteriormente, así como procedimientos para su preparación. Este tipo de restos se incorporan, por ejemplo, en moléculas de fármaco para aumentar la solubilidad acuosa del compuesto precursor (Pharmaceutical Research 13, 1996, 469). Los derivados de piperazinio cuaternario presentados se han sintetizado uniendo en primer lugar el resto piperazina secundaria o terciaria a un compuesto objetivo seguido de cuaternarización con haluros de alquilo. Desafortunadamente, esta estrategia conduce a menudo a mezclas de productos, especialmente cuando la molécula precursora tiene numerosos grupos funcionales, conduciendo a la necesidad de una separación laboriosa de sales de piperazinio mono y dicuaternario y productos secundarios.

40

Los nuevos ácidos de piperazinio mono y dicuaternario tienen las fórmulas:



VIIIa

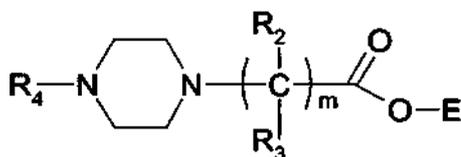


VIIIb

en las que R₂, R₃, R₄, R₅, m y Z⁻ son como se han definido anteriormente en el presente documento y sus sales.

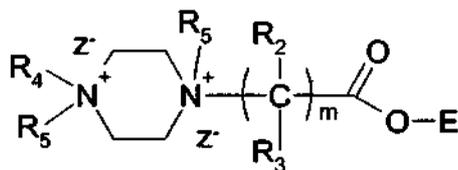
- 5 Las formas de sal básica apropiadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, trietanolamina, N-metil-N,N-dietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina.

Dichos ácidos de piperazinio se preparan por reacción de un compuesto que tiene la fórmula:

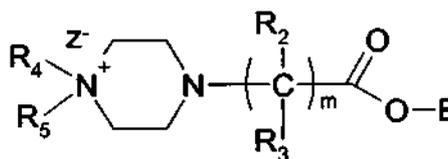


X

- 10 en la que R₂, R₃, R₄ y m tienen los significados ofrecidos anteriormente y E es hidrógeno o cualquier grupo protector usado habitualmente para el resto carboxilo (Green TW, Wuts PGM: Protection for the carboxyl group. Protective groups in Organic Synthesis 3ª edición, páginas 369-453, John Wiley & Sons 1999), preferentemente etilo, que se pueden retirar, por ejemplo, por hidrólisis para formar el ácido correspondiente, con un compuesto cuaternarizante que corresponde al grupo R₅, tal como un haluro de alquilo, fluorosulfonato de alquilo, sulfato de dialquilo, tosilato de alquilo, o mesilato de alquilo adecuado, para formar una mezcla de los compuestos que tienen las fórmulas:
- 15



VIIIa'



VIIIb'

en las que R₂, R₃, R₄, R₅, m y E tienen los significados ofrecidos anteriormente, separando después de esto los compuestos y, si fuera necesario, convirtiendo los compuestos separados de ese modo en sus ácidos correspondientes, y opcionalmente convirtiendo el ácido obtenido en una sal como se ha definido anteriormente. La separación de los dos compuestos se puede realizar preferentemente por precipitación de uno de los compuestos, preferentemente el ácido de piperazinio dicuaternario (es decir, VIIIa'), mediante la selección de un disolvente adecuado, en el que el otro compuesto permanecerá en solución.

20

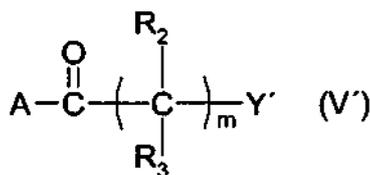
Los disolventes adecuados para su uso son, por ejemplo, acetonitrilo, piridina, t-butanol, 1-butanol, metil etil cetona, 2-propanol, 1-propanol, acetona, etanol, metanol, nitrobenzono, dimetilformamida, etilenglicol, DMSO y agua. Un experto en la materia puede, por ejemplo, basándose en las constantes dieléctricas de los disolventes, seleccionar fácilmente los disolventes en los que, por ejemplo, precipitará el compuesto dicuaternarizado, y permanecerá en solución el compuesto monocuaternarizado, a partir del que se puede recuperar, por ejemplo, por evaporación.

25

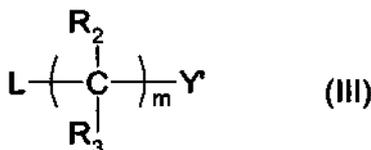
En lo sucesivo, cuando se use el término quitosano, se pretende indicar tanto quitina como quitosano.

Los derivados de quitina y de quitosano de acuerdo con la invención que contienen un grupo amonio cuaternario en X₁, X₂ y/o X₃ se pueden preparar generalmente por reacción de un derivado de quitina o de quitosano que tiene un grupo amino o hidroxilo libre, en el que los grupos reactivos restantes están opcionalmente protegidos, con un compuesto que tiene la fórmula V':

30



en la que A es un grupo de activación, Y' es un grupo saliente adecuado o es un grupo amino cuaternario Y, y R₂, R₃, m e Y son como se han definido anteriormente en el presente documento, o con un compuesto que tiene la fórmula III:



5

en la que L es un grupo saliente, e Y' es un grupo amino cuaternario Y o un grupo saliente, y R₂, R₃, m e Y son como se han definido anteriormente, en el que L es un grupo saliente tan bueno, o mejor, o más reactivo, en comparación con el grupo saliente Y', y cuando se obtiene un compuesto intermedio que contiene un grupo saliente Y', el producto intermedio reacciona además con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, para producir el polímero cuaternario deseado, y se retira cualquier grupo protector.

10

En la fórmula III, L puede ser, por ejemplo, triflato, tosilato, mesilato, bromuro o yoduro, e Y' como grupo saliente puede ser por ejemplo cloruro.

De acuerdo con la invención, un compuesto obtenido en el que X₁, X₂ y/o X₃ tiene el significado de hidrógeno, se puede convertir en un compuesto en el que dichos X₁, X₂ y/o X₃ son diferentes de hidrógeno, por reacción del mismo con un compuesto de fórmula III o V', en el que los símbolos tienen el significado que se ha definido, y hacer reaccionar el producto intermedio obtenido de ese modo que contiene un grupo saliente Y', con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y retirar cualquier grupo protector que se haya usado opcionalmente en la reacción.

15

De acuerdo con la invención, para la preparación de un compuesto que contiene un grupo X₂ y/o X₃ que es diferente de hidrógeno y en el que X₁ es diferente de un grupo que contiene un grupo cuaternarizante, un derivado de quitina o de quitosano, en el que el grupo amino está protegido y uno o ambos grupos hidroxilo están desprotegidos, reacciona con un compuesto de fórmula III o V', en el que los símbolos tienen el significado que se ha definido, y se hace reaccionar cualquier producto intermedio obtenido en el que Y' es un grupo saliente, con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y retirando cualquier grupo protector.

20

Un derivado de quitina o de quitosano de acuerdo con la invención, en el que X₁ es un grupo como se ha definido anteriormente que contiene un grupo amino cuaternario, se puede preparar, por ejemplo, por reacción de un polímero de quitina o de quitosano en el que los grupos hidroxilo de las posiciones 3 y/o 6 están opcionalmente protegidos, y que tiene un grupo amino libre en una o más de las unidades monoméricas del polímero de quitosano, con un compuesto de fórmula III o V' como se ha definido anteriormente y, a continuación, en una segunda etapa, si fuera necesario, con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y retirando cualquier grupo protector.

25

30

De acuerdo con una realización, los polímeros en los que X₁ es un grupo como se ha definido anteriormente que contiene un grupo amino cuaternario y X₂ y X₃ son hidrógeno se pueden preparar por reacción de un polímero de quitina o de quitosano en el que los grupos hidroxilo de las posiciones 3 y/o 6 están opcionalmente protegidos, y el grupo amino de una o más de las unidades monoméricas del polímero porta un grupo alquilo o alquiloxi que corresponde al grupo X₁, en el que el grupo Y se reemplaza por un grupo saliente adecuado, con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y retirando cualquier grupo protector.

35

De acuerdo con una segunda realización, para la preparación de polímeros que tienen un grupo amino sustituido con un grupo X₁ que contiene un grupo amino cuaternario, un polímero de quitina o de quitosano que tiene un grupo amino libre y en el que los grupos hidroxilo de las posiciones 3 y/o 6 están opcionalmente protegidos, reacciona con un compuesto que tiene la fórmula III o V' como se ha definido anteriormente, y cuando Y' en la fórmula III o V' es un grupo saliente, se hace reaccionar el compuesto intermedio obtenido de ese modo con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo Y, y se retira cualquier grupo protector.

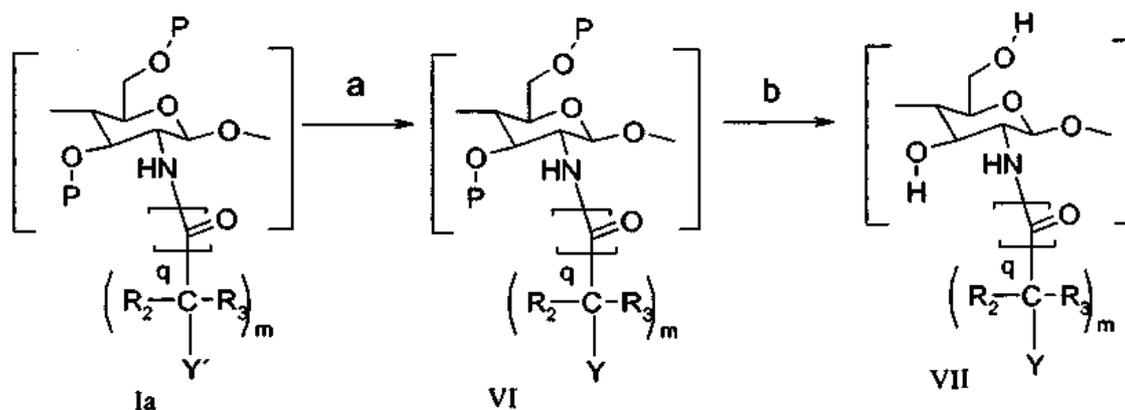
40

Los ejemplos de tales procedimientos se ilustran mediante el procedimiento A o el procedimiento B, que se representan en los Esquemas I y II, respectivamente. El Esquema I ilustra la reacción para una unidad monomérica del polímero precursor la en el que el grupo amino se ha sustituido con un grupo alquilo o alquiloxi que porta un

45

grupo saliente Y'.

Procedimiento A



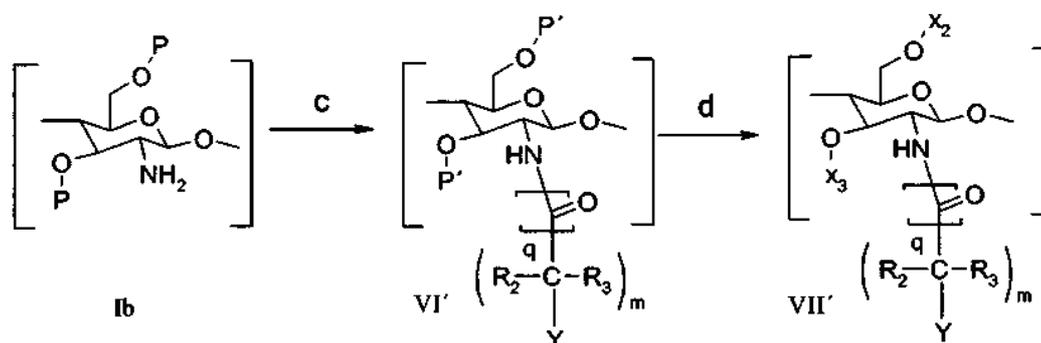
Esquema I.

Por lo tanto, los polímeros de amonio cuaternario de fórmula VII se pueden preparar mediante una reacción de sustitución del polímero la con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo Y. En la fórmula, P es independientemente H o un grupo protector. El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo trifenilmetilo (Tr), bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, t-butilo, alilo o un grupo acetilo. Un grupo protector particularmente preferente para su uso en la presente invención es el grupo trifenilmetilo (Tr); Y' es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, cloro, tosilato, yodo etc., preferentemente bromo o cloro. R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente, y q es 0 o 1, que indica la ausencia (q = 0) o la presencia (q = 1) de un grupo ceto en el sustituyente amino.

En una primera etapa (a) el producto intermedio protegido o desprotegido la reacciona con cualquier amina terciaria o aromática correspondiente al grupo amonio cuaternario que contiene el resto Y, preferentemente con 1,4-dimetilpiperazina, piridina o 1-metilimidazol, para producir el polímero cuaternario VI.

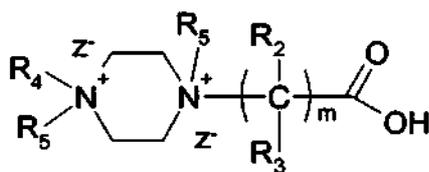
En una segunda etapa (b) se retiran los posibles grupos protectores mediante reacciones tales como reducción con hidrogenolisis (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio negro), tratamiento con un ácido hidrácido de halógeno tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o tratamiento con ácido trifluoroacético. Preferentemente se usa ácido clorhídrico 1 M.

Procedimiento B

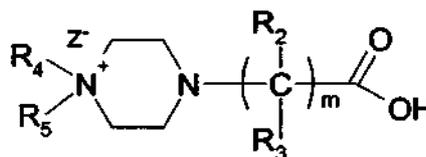


Esquema II.

El esquema II muestra la reacción de una unidad monomérica del polímero 1b que contiene un grupo amino libre. Los polímeros de amonio cuaternario de fórmula VII', en los que X₂ y X₃ son hidrógeno o un grupo cuaternario, y los otros símbolos tienen los significados que se han definido, se pueden preparar por condensación del grupo amino del producto intermedio 1b con un compuesto que tiene la fórmula V' o III como se ha definido anteriormente, en el que Y' es un grupo amonio cuaternario Y, preferentemente con un ácido de piperazinio mono o dicuaternario de la siguiente fórmula,



VIIIa



VIIIb

en las que R₂, R₃, R₄, R₅, m y Z son como se han definido anteriormente en el presente documento.

En la fórmula Ib, P es independientemente H o un grupo protector como se ha definido anteriormente en el presente documento. En la etapa c, se forma el compuesto VI' en el que P' tiene el significado de un grupo protector, hidrógeno o X₂ o X₃. La reacción con el compuesto V' se efectúa favorablemente en presencia de un agente de activación, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol. La reacción se realiza en un disolvente inerte tal como en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, preferentemente halogenados, alcoholes, éteres, glicoles, amidas tales como formamida, dimetil formamida o acetamida, N-metilpirrolidona o tris-(dimetilamida) de ácido fosfórico, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y tetrametilen sulfona. También se puede usar agua como disolvente.

5

10

En una segunda etapa (d) se retiran los posibles grupos protectores como se han definido anteriormente en el presente documento.

Cuando no se usan los grupos protectores (P), es posible que uno o más de los grupos funcionales X₂ y X₃ de la quitina y el quitosano también se sustituyan con un grupo cuaternario, es decir, el grado de sustitución para los grupos X₂, y X₃ es independientemente 0-1, como se ha discutido anteriormente.

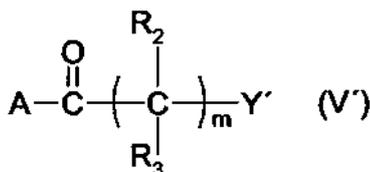
15

Se necesitan grupos protectores cuando los sustituyentes cuaternarios se van a unir regioselectivamente a hidroxilos primarios o secundarios, es decir, X₂ y X₃, respectivamente. El grupo amino del quitosano se puede proteger, por ejemplo, con un resto ftalimido, el hidroxilo primario con un resto trifenilmetilo y el hidroxilo secundario con un resto acetilo (Macromolecules 24, 1991, 4745). Todos estos grupos protectores se pueden escindir convenientemente y permiten la modificación regioselectiva del quitosano (Macromolecules 24, 1991,4745).

20

Se pueden convertir almidón, celulosa u otros polímeros de carbohidrato que contienen grupos hidroxilo en los derivados de polímero cuaternario de fórmula general (II) por esterificación.

Los ésteres se pueden preparar por reacción de un polímero de carbohidrato con un derivado de carboxilo reactivo de fórmula (V')

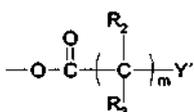


25

en la que A es cualquier grupo de activación e Y' es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, cloro, tosilato, yodo etc., preferentemente bromo o cloro o es un grupo amonio cuaternario Y, y R₂, R₃, m e Y son como se han definido anteriormente en el presente documento, y cuando se obtiene un compuesto como producto intermedio que contiene un grupo saliente Y', el producto intermedio reacciona además con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo Y, para producir el polímero cuaternario deseado.

30

Los derivados de carboxilo reactivo de fórmula (V') incluyen cloruros de ácido (A = Cl), anhídridos de ácido (A =



35

), ésteres activados, y amidas activadas. Los anhídridos de ácido incluyen anhídridos simétricos y anhídridos de ácido mixtos. Los ésteres activos incluyen éster de p-nitrofenilo, éster con N-hidroxisuccinimida, etc. Las amidas activadas incluyen amida con imidazol. El derivado de carboxilo se puede activar usando carbodiimidas como agente de activación, tal como 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil) carbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC). En este procedimiento, el polímero de carbohidrato y el derivado de carboxilo se mezclan en un disolvente acuoso o no acuoso con el reactivo de carbodiimida. El derivado de carboxilo se convierte en la correspondiente urea, que reacciona con los grupos hidroxilo básicos del polímero de carbohidrato para formar enlaces éster, respectivamente.

Los cloruros de ácido se pueden preparar con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en presencia de un exceso de un aceptor de ácido tal como trietilamina en un disolvente no polar tal como hexano, diclorometano, tolueno o benceno. El cloruro de ácido se puede aislar o se puede generar *in situ*.

- 5 De forma alternativa el grupo carboxilo se puede activar con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina para producir un anhídrido mixto, y a continuación este último reacciona con el polímero de carbohidrato para formar enlaces amida o éster.

10 Cuando un polímero de carbohidrato reacciona con el derivado de carboxilo reactivo mostrado en la fórmula (V'), el producto intermedio que contiene el grupo saliente Y' reacciona además con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo Y, preferentemente con 1,4-dimetilpiperazina, piridina o 1-metilimidazol, para producir el polímero cuaternario II.

Para una revisión de la modificación de celulosas y almidones, se hace referencia a Prog. Polym. Sci 26, 2001, 1689, y Robyt J: Polysaccharides II. Chemical modifications and their applications. Essential of Carbohydrate Chemistry. Páginas 228-244, Springer-Verlag, Nueva York, 1998.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin limitar la misma.

15 Ejemplos

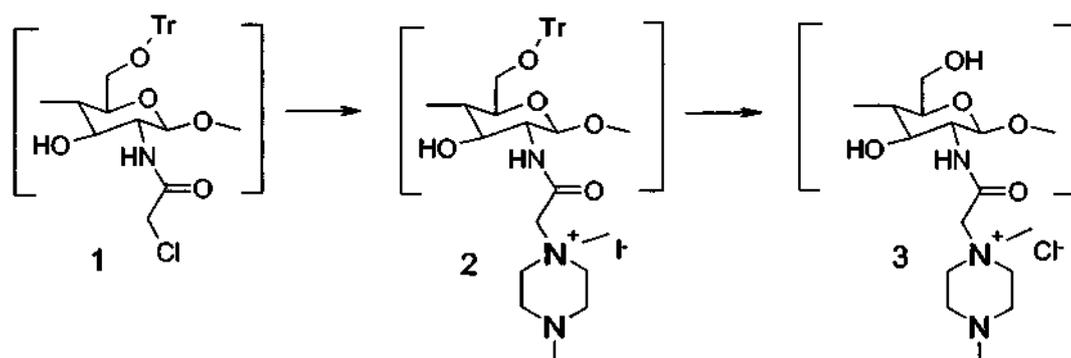
Caracterización. Los espectros de ^1H y ^{13}C se registraron en un Bruker AVANCE DRX 500, funcionando a 500,13 MHz y 125,76 MHz, respectivamente. Los compuestos se disolvieron en D_2O y se usó 3-(trimetilsilil)propionato- d_4 como patrón interno. Las mediciones se realizaron a 300 K o a 343 K. Los espectros de ^1H y de ^{13}C con ^1H desacoplado se registraron de forma rutinaria. Para los espectros de ^1H , el tiempo de reciclado fue de 4,6 s y se recogieron 128 transiciones. Para los espectros de $\{^1\text{H}\}$ - ^{13}C , el tiempo de reciclado fue de 5,2 s y se acumularon 8192 transiciones. Los experimentos de correlación cuántica individual heteronuclear aumentada con gradiente de ^{13}C - ^1H (ge-HSQC) se realizaron en el modo sensible de fase, usando la selección de gradiente Eco/Antieco-TPPI. Los espectros de FT-IR se registraron en un espectrómetro Nicolet 510 P a partir de gránulos de KBr.

Procedimientos de síntesis:

25 Se usó un procedimiento presentado previamente (Macromolecules 37, 2004, 2784) para convertir quitosano en 6-*O*-trifenilmetilquitosano, a través de *N*-ftaloilquitosano y *N*-ftaloil-6-*O*-trifenilmetilquitosano. Se usaron 6-*O*-trifenilmetilquitosano (compuesto 4 en los ejemplos) o *N*-cloroacil-6-*O*-trifenilmetilquitosanos (1 y 17 en los ejemplos) como materiales de partida para las reacciones de cuaternarización. Se prepararon los *N*-cloroacil-6-*O*-trifenilmetilquitosanos como se describe en Biomacromolecules 6, 2005, 858.

30 En los siguientes ejemplos, únicamente se muestra la unidad monomérica reactiva de las fórmulas de polímero.

Ejemplo 1. Cloruro de *N*-[1-carboximetil-2-(1,4-dimetilpiperazinio)]quitosano



2.a) ds 0,4: se agitaron 1 g de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosano (1) (grado de *N*-cloroacetilación 0,4), 4,74 ml (35 mmol) de 1,4-dimetilpiperazina y 232 mg (1,4 mmol) de KI en 50 ml de *N*-metilpirrolidona en atmósfera de argón a 60 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió en hielo-agua y el producto se precipitó con éter dietílico y se lavó con metanol y éter dietílico.

2.b) ds 0,46: se agitaron 1,4 g de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosano (1) (grado de *N*-cloroacetilación 0,46), 12,51 ml (92,5 mmol) de 1,4-dimetilpiperazina y 0,614 g (3,7 mmol) de KI en 70 ml de *N*-metilpirrolidona en atmósfera de argón a 60 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió en hielo-agua y el producto se precipitó con éter dietílico y se lavó con metanol y éter dietílico.

2.c) ds 0,85: se agitaron 2 g de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosano (1) (grado de *N*-cloroacetilación 0,85), 24,3 ml (180 mmol) de 1,4-dimetilpiperazina y 1,195 g (7,2 mmol) de KI en 100 ml de *N*-metilpirrolidona en

atmósfera de argón a 60 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió en hielo-agua y el producto se precipitó con éter dietílico y se lavó con metanol y éter dietílico.

El grupo protector 6-*O*-trifenilmetilo se retiró durante una reacción de 3 horas por agitación de los compuestos 2a-c con HCl 1 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. Los productos se dializaron contra agua a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se liofilizaron (ThermoSavant ModulyoD-230, Savant, Holbrook, NY).

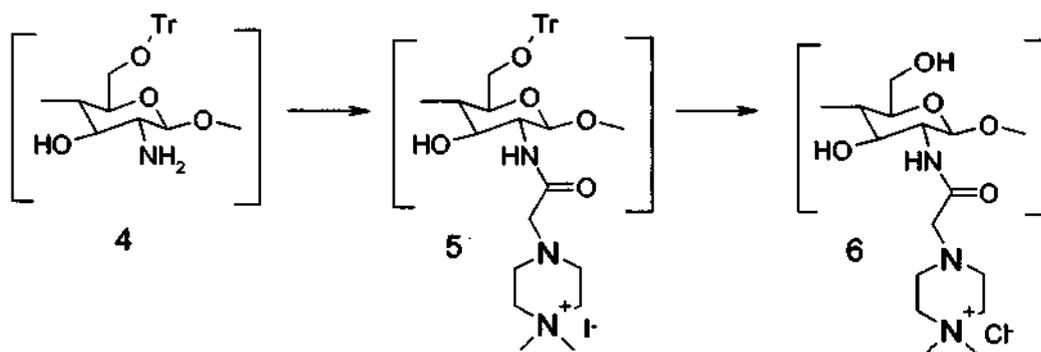
3.a) 730 mg de 2a proporcionaron 360 mg de 3a (94 %). El grado de sustitución determinado por RMN ¹H fue 0,40.

3.b) 960 mg de 2b proporcionaron 387 mg de 3b (76 %). El grado de sustitución determinado por RMN ¹H fue 0,46.

3.c) 1,35 g de 2c proporcionaron 720 mg de 3c (96 %). El grado de sustitución determinado por RMN ¹H fue 0,85.

IR (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1682 (amida I), 1565 (amida II), 1470 (C-N), 1150-950 cm⁻¹ (C-O, piranosa). RMN ¹H a 343 K (D₂O): δ 2,0 (CH₃, *N*-acetilo), 2,4 (H-11), 2,8-3,0 (H-10), 3,0-3,1 (H-2, cuando el grupo amino está sin sustituir), 3,3-3,4 (H-12), 3,4-3,9 (H-9, H-6, H-5, H-4, H-3, H-2 sin sustituir), 4,2 (H-8), 4,6-4,8 ppm (H-1). RMN ¹³C a 343 K (D₂O): δ 25,0 (CH₃, *N*-acetilo), 46,5 (C-11), 50,3 (C-10), 51,4 (C-12), 58,4 (C-2, sin sustituir), 59,1 (C-2, sin sustituir), 63,1 (C-6, sustituido), 63,3 (C-6, sin sustituir), 63,8 (C-9), 63,9 (C-9), 65,3 (C-8), 74,7 (C-3), 77,7 (C-5), 80,5 (C-4 sin sustituir), 81,4 (C-4, sustituido), 102,9 (C-1, sustituido), 104,0 (C-1, sin sustituir), 167,0 (C-7), 177,1 ppm (C=O, *N*-acetilo).

Ejemplo 2. Cloruro de *N*-[1-carboximetil-2-(4,4-dimetilpiperazinio)]quitosano



La preparación de yoduro de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazinio se describe en el Ejemplo 9. Procedimiento general. Se disolvió 1 g de 6-*O*-trifenilmetilquitosano (4) (contenido del grupo amino libre 2,074 mmol) en 50 ml de *N*-metilpirrolidona. Se disolvieron yoduro de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazinio, 1-hidroxibenzotriazol y *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida en 20 ml de *N*-metilpirrolidona. Las soluciones se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 96 h. Los productos se precipitaron con éter dietílico y se lavaron con metanol y éter dietílico.

5.a) Cantidades usadas de reactivos: 214 mg (0,713 mmol) de yoduro de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazinio (0,34 eq.), 110 mg (0,814 mmol, 0,39 eq.) de 1-hidroxibenzotriazol y 171 mg (0,829 mol, 0,40 eq.) de *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 674 mg (61 %) de producto 5a.

5.b) Cantidades usadas de reactivos: 410 mg (1,366 mmol, 0,66 eq.) de yoduro de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazinio, 219 mg (1,620 mmol, 0,78 eq.) de 1-hidroxibenzotriazol y 337 mg (1,633 mmol, 0,79 eq.) de *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 897 mg (70 %) de producto 5b.

5.c) Cantidades usadas de reactivos: 828 mg (2,759 mmol, 1,33 eq.) de yoduro de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazinio, 447 mg (3,241 mmol, 1,56 eq.) de 1-hidroxibenzotriazol y 677 mg (3,281 mmol, 1,582 eq.) de *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 1,714 g (100 %) de producto 5c.

El grupo protector 6-*O*-trifenilmetilo se retiró durante una reacción de 3 horas por agitación de los compuestos 5a-c con HCl 1 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. Los productos se dializaron contra agua a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se liofilizaron (ThermoSavant ModulyoD-230, Savant, Holbrook, NY).

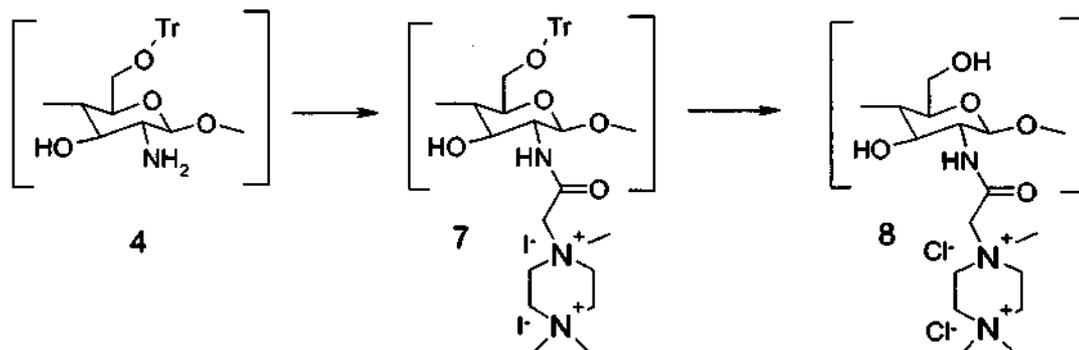
6.a) 650 mg de 5a proporcionaron 269 mg de 6a (82 %). El grado de sustitución determinado por RMN ¹H fue 0,15.

6.b) 880 mg de 5b proporcionaron 329 mg de 6b (71 %). El grado de sustitución determinado por RMN ¹H fue 0,42.

6.c) 1,61 g de 5c proporcionaron 550 mg de 6c (61 %). El grado de sustitución determinado por RMN ¹H fue 0,87.

IR (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1658 (amida I), 1534 (amida II), 1475 (C-N), 1150-950 cm^{-1} (C-O, piranosa). RMN ^1H a 343 K (D_2O): δ 2,0 (CH_3 , *N*-acetilo), 2,9-3,0 (H-9), 3,0-3,1 (H-2, cuando el grupo amino está sin sustituir), 3,1-3,2 (H-11, H-12), 3,25-3,5 (H-8), 3,45-3,8 (H-10), 3,5-3,7 (H-5), 3,6-4,0 (H-6), 3,55-3,7 (H-4, sustituido), 3,6-3,8 (H-3), 3,7-3,9 (H-2, sustituido), 3,75-3,9 (H-4, sin sustituir), 4,6-4,8 ppm (H-1). RMN ^{13}C a 343 K (D_2O): δ 25,0 (CH_3 , *N*-acetilo), 49,0 (C-9), 54,4 (C-11, C-12), 58,0 (C-2, sustituido), 59,1 (C-2, sin sustituir), 61,9 (C-8), 63,0 (C-6, sustituido), 63,3 (C-6, sin sustituir), 64,3 (C-10), 74,3 (C-3, sin sustituir), 74,7 (C-3, sustituido), 77,4 (C-5, sustituido), 77,7 (C-5, sin sustituir), 80,9 (C-4, sin sustituir), 81,8 (C-4, sustituido), 102,1 (C-1, sin sustituir), 103,4 (C-1, sustituido), 175,2 (C-7), 177,2 ppm (C=O, *N*-acetilo).

Ejemplo 3. Dicloruro de *N*-[1-carboximetil-2-(1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio)]QUITOSANO



La preparación de diyoduro de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio se describe en el Ejemplo 7. Procedimiento general. Se disolvió 1 g de 6-*O*-trifenilmetilQUITOSANO (4) (grupo amino libre/contenido 2,074 mmol) en 50 ml de *N*-metilpirrolidona. Se disolvieron diyoduro de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio, 1-hidroxibenzotriazol y *N,N'*-diclohexilcarbodiimida en 20 ml de *N*-metilpirrolidona. Las soluciones se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 96 h. Los productos se precipitaron con éter dietílico y se lavaron con metanol y éter dietílico.

7.a) Cantidades usadas de reactivos: 473 mg (1,07 mmol) de diyoduro de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (0,52 equivalentes en comparación con el grupo amino libre de 6-*O*-trifenilmetilQUITOSANO), 173 mg (1,28 mmol, 0,62 eq.) de 1-hidroxibenzotriazol y 264 mg (1,28 mmol, 0,62 eq.) de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 1,08 g (87 %) de producto 7a.

7.b) Cantidades usadas de reactivos: 941 mg (2,13 mmol, 1,03 eq.) de diyoduro de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio, 346 mg (2,56 mmol, 1,23 eq.) de 1-hidroxibenzotriazol y 528 mg (2,56 mmol, 1,23 eq.) de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 1,29 g (93 %) de producto 7b.

7.c) Cantidades usadas de reactivos: 1,883 mg (4,26 mmol, 2,05 eq.) de diyoduro de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio, 691 mg (5,11 mmol, 2,46 eq.) de 1-hidroxibenzotriazol y 1,054 g (5,11 mmol, 2,46 eq.) de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida. Se obtuvieron 1,71 g (100 %) de producto 7c.

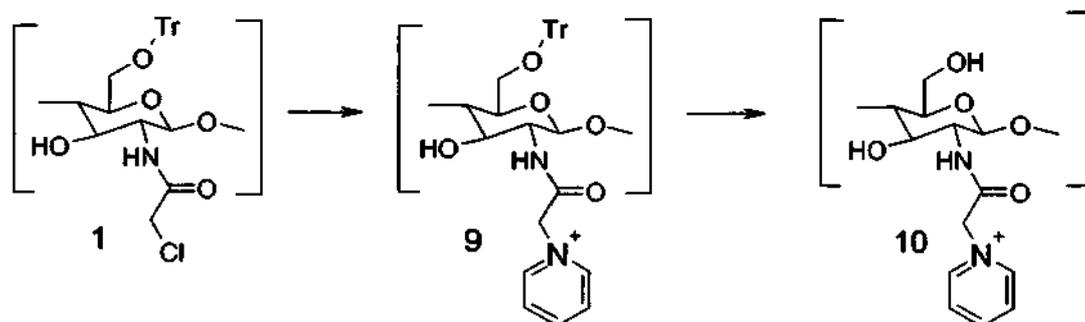
El grupo protector 6-*O*-trifenilmetilo se retiró durante una reacción de 3 horas por agitación de los compuestos 7a-c con HCl 1 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. Los productos se dializaron contra agua a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se liofilizaron (ThermoSavant ModulyoD-230, Savant, Holbrook, NY).

8.a) 1,08 g de 7a proporcionaron 460 mg de 8a (81 %). El grado de sustitución determinado por RMN ^1H fue 0,34.

8.b) 1,29 g de 7b proporcionaron 590 mg de 8b (84 %). El grado de sustitución determinado por RMN ^1H fue 0,54.

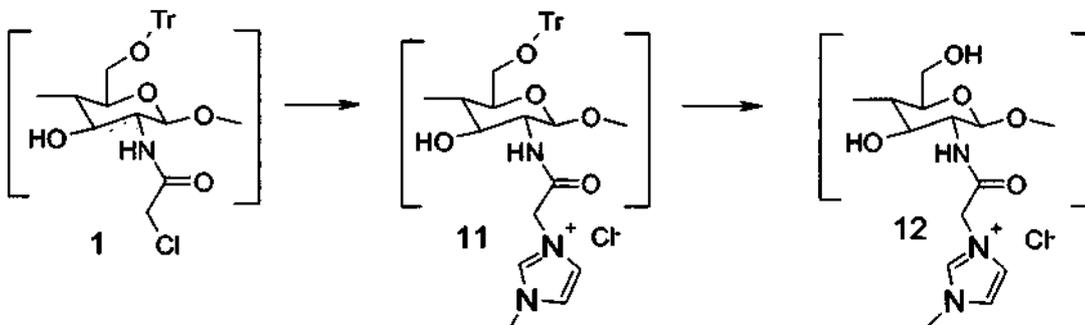
8.c) 1,71 g de 7c proporcionaron 640 mg de 8c (68 %). El grado de sustitución determinado por RMN ^1H fue 0,65.

IR (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1682 (amida I), 1563 (amida II), 1481 (C-N), 1150-950 cm^{-1} (C-O, piranosa). RMN ^1H a 343 K (D_2O): δ 2,0 (CH_3 , *N*-acetilo), 3,0-3,1 (H-2, cuando el grupo amino está sin sustituir), 3,4-3,6 (H-11, H-12), 3,5-3,6 (H-13), 3,55-3,8 (H-5), 3,6-4,0 (H-6), 3,6-3,9 (H-4), 3,65-3,8 (H-3), 3,7-4,5 (H-9, H-10), 3,7-3,8 (H-2, sustituido), 4,3-4,4 (H-8), 4,6-4,8 ppm (H-1). RMN ^{13}C a 343 K (D_2O): δ 25,0 (CH_3 , *N*-acetilo), 52,0 (C-13), 53,7 (C-11), 56,9 (C-12), 57,9 y 58,1 (C-9), 58,4 (C-10), 58,9 (C-2, sustituido), 59,0 (C-2, sin sustituir), 63,4 (C-6), 65,6 (C-8), 63,3, 74,4 (C-3), 77,7 (C-5), 80,9 (C-4), 102,2 (C-1, sin sustituir), 102,8 (C-1, sustituido), 166,5 (C-7), 177,1 ppm (C=O, *N*-acetilo).

Ejemplo 4. Cloruro de *N*-(1-carboximetil-2-piridinio)quitosano

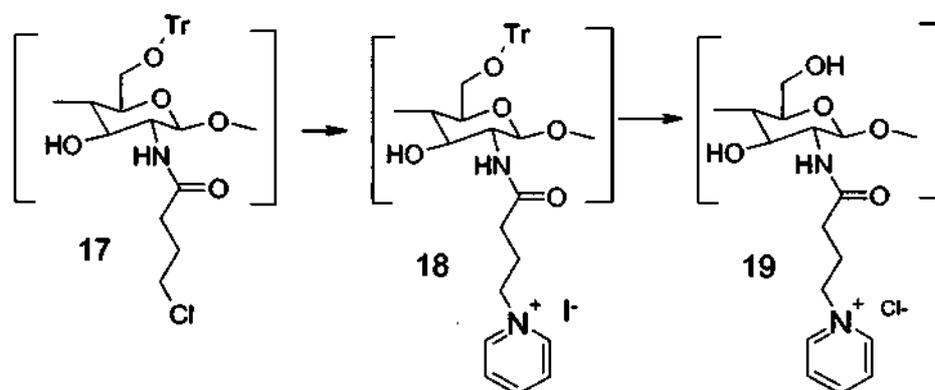
Se agitaron 300 mg de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosano (1) (grado de *N*-cloroacetilación 0,85) en 10 ml de piridina en atmósfera de argón a 60 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. El rendimiento relativo del producto 9 fue de 176 mg (51 %).

El grupo protector 6-*O*-trifenilmetilo se retiró durante una reacción de 3 horas por agitación de 170 mg del compuesto 9 con 20 ml de HCl 1 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. El grado de sustitución calculado a partir de los espectros de RMN ¹H fue 0,85. El rendimiento del producto (10) fue de 63 mg (65 %). IR (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3100-3000 (C-H, piridilo), 2950-2700 (C-H), 1687 (amida I), 1559 (amida II), 1490 (C=C, piridilo), 1374 (C=C, piridilo), 1150-950 (C-O, piranosa), 783 (arom, piridilo), 725 (arom, piridilo), 677 cm⁻¹ (arom, piridilo). RMN ¹H a 300 K (D₂O): δ 2,0 (CH₃, *N*-acetilo), 3,5-3,6 (H-5), 3,7-4,0 (H-6), 3,7-3,8 (H-4), 3,8-4,0 (H-3), 3,85-4,0 (H-2), 4,7-4,8 (H-1), 5,5-5,7 (H-8), 8,1-8,2 (H-10), 8,65-8,75 (H-11), 8,75-8,9 ppm (H-9). RMN ¹³C a 300 K (D₂O): δ 25,0 (CH₃, *N*-acetilo), 58,8 (C-2), 63,0 (C-6), 64,6 (C-8), 74,7 (C-3), 77,6 (C-5), 81,1 (C-4), 103,3 (C-1), 131,0 (C-10), 148,6 (C-9), 149,8 (C-11) 169,4 ppm (C-7).

Ejemplo 5. Cloruro de *N*-[1-carboximetil-2(1-metilimidazolio)]quitosano

Se agitaron 295 mg de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosano (1) (grado de *N*-cloroacetilación 0,85) en 10 ml de 1-metilimidazol en atmósfera de argón a 60 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. El rendimiento relativo del producto 11 fue de 116 mg (34 %).

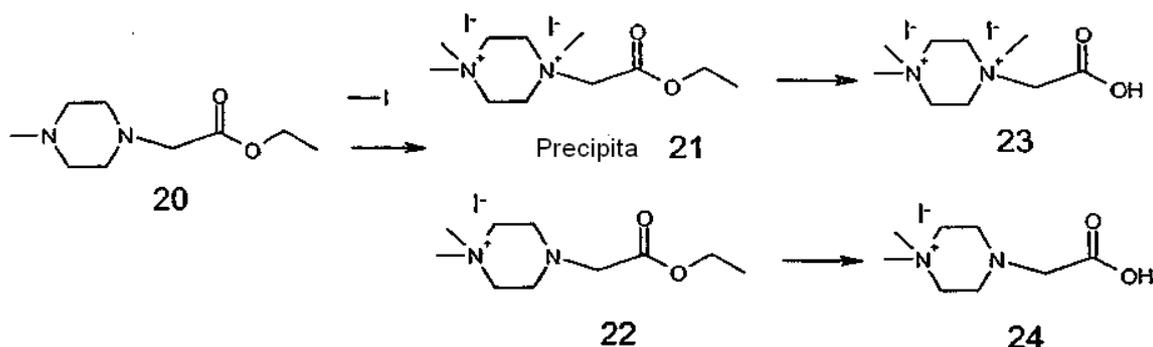
El grupo protector 6-*O*-trifenilmetilo se retiró durante una reacción de 3 horas por agitación de 105 mg del compuesto 11 con 15 ml de HCl 1 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. El grado de sustitución calculado a partir de los espectros RMN ¹H fue 0,85. El rendimiento del producto (12) fue de 45 mg (77 %). IR (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3100-3000 (C-H, imidazol), 2950-2700 (C-H), 1685 (amida I), 1560 (amida II), 1375 (C=C, imidazol), 1150-950. RMN ¹H a 300 K (D₂O): δ 2,1 (CH₃, *N*-acetilo), 3,5-3,6 (H-5), 3,6-3,9 (H-6), 3,6-3,8 (H-4), 3,7-3,9 (H-3), 3,8-3,9 (H-2), 3,9-4,0 (H-12), 4,6-4,8 (H-1), 5,1-5,3 (H-8), 7,50 (H-11), 7,52 (H-10), 8,75-8,85 ppm (H-9). RMN ¹³C a 300 K (D₂O): δ 25,0 (CH₃, *N*-acetilo), 38,8 (C-12), 53,6 (C-8), 58,6 (C-2), 63,0 (C-6), 74,7 (C-3), 77,6 (C-5), 81,3 (C-4), 103,4 (C-1), 126,3 (C-11), 126,5 (C-10), 140,3 (C-9) 170,5 ppm (C-7).

Ejemplo 6. Cloruro de *N*-(1-carboxibutil-4-piridinio)quitosano

Se agitaron 220 mg de *N*-clorobutiril-6-*O*-trifenilmetilquitosano (17) (grado de *N*-clorobutirilación 0,67) en 8 ml de piridina en atmósfera de argón a 60 °C durante 72 h. El disolvente se evaporó y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. El rendimiento relativo de 18 fue de 140 mg (57 %).

El grupo protector 6-*O*-trifenilmetilo se retiró durante una reacción de 3 horas por agitación de 140 mg del compuesto 18 con 14 ml de HCl 1 M a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se lavó con metanol y éter dietílico. El grado de sustitución de 19 calculado a partir de los espectros de RMN ¹H fue 0,67. El rendimiento del producto (19) fue de 44 mg (56 %). IR (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1655 (amida I), 1554 (amida II), 1489 (C=C), 1150-950 cm⁻¹ (C-O, piranosa). RMN ¹H a 343 K (D₂O): δ 2,0 (CH₃, *N*-acetilo), 2,3-2,4 (H-9), 2,4-2,5 (H-8), 3,1-3,2 (H-2, cuando el grupo amino está sin sustituir), 3,4-3,9 (H-6, H-5, H-4, H-3, H-2 sustituido), 4,5-4,6 (H-1, sustituido), 4,6-4,7 (H-10), 4,8-4,9 (H-1, sin sustituir), 8,1-8,2 (H-12), 8,5-8,6 (H-13), 8,8-8,9 ppm (H-11).

RMN ¹³C a 343 K (D₂O): δ 25,1 (CH₃, *N*-acetilo), 29,1 (C-9), 34,8 (C-8), 58,2 (C-2, sustituido), 58,8 (C-2, sin sustituir), 63,2 (C-6, sustituido), 63,4 (C-6, sin sustituir), 63,7 (C-10), 73,5 (C-3, sin sustituir), 74,9 (C-3, sustituido), 77,6 (C-5, sustituido), 78,1 (C-5, sin sustituir), 80,2 (C-4 sin sustituir), 82,2 (C-4, sustituido), 100,5 (C-1, sin sustituir), 103,8 (C-1, sustituido), 131,3 (C-12), 147,0 (C-13), 148,8 (C-11), 177,3 (C-7).

Ejemplo de Referencia 7: Ácidos de piperazinio cuaternario

Se preparó 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilpiperazina (20) a partir de 1-metilpiperazina y bromoacetato de etilo como se describe en Journal of Medicinal Chemistry 43, 2000, 1489. Cuando el compuesto 20 se hizo reaccionar con MeI en acetonitrilo seco, precipitó yoduro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21) en forma de un compuesto puro y el yoduro de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazinio (22) permaneció en solución. Se hicieron reaccionar 6,96 g (37,37 mmol) de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilpiperazina (20) y 9,3 ml (149 mmol, 4 eq.) de MeI en 270 ml de ACN durante 48 h. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo. El precipitado proporcionó 2,354 g (13 %) de yoduro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21). El filtrado se evaporó hasta sequedad y el rendimiento de yoduro de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazinio (22) fue de 9,998 g (82 %). Esta reacción se repitió con 7,8 g (41,9 mmol) de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilpiperazina (20) y 26,1 ml (420 mmol, 10 eq.) de MeI. La reacción se desarrolló en 300 ml ACN durante 240 h. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo. El precipitado proporcionó 11,124 g (57 %) de yoduro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21). El filtrado se evaporó hasta sequedad y el rendimiento de yoduro de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazinio (22) fue de 5,82 g (42,2 %).

Diyoduro de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21): RMN ¹H a 300 K (D₂O): δ 1,33 (2H, t, J = 14 Hz), 3,44 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,9-4,3 (8H, m a), 4,37 (2H, c, J = 14 Hz), 4,67 (2H, d).
RMN ¹³C a 343 K (D₂O): δ 16,03, 51,89, 53,60, 57,01, 57,75 (2C), 58,27 (2C), 58,49, 67,08, 167,03.

5 **Yoduro de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazinio (22):** RMN ¹H a 300 K (D₂O): δ 1,28 (2H, t, J = 14 Hz), 3,01 (4H, s), 3,21 (6H, s), 3,49 (4H, s), 3,51 (2H, s), 4,24 (2H, c, J = 14 Hz).
RMN ¹³C a 343 K (D₂O): δ 16,18, 48,58 (2C), 54,50 (2C), 60,04 (2C), 64,25, 64,98, 174,44.

Los grupos éster de etilo se escindieron por reflujo de los compuestos 21 y 22 en agua.

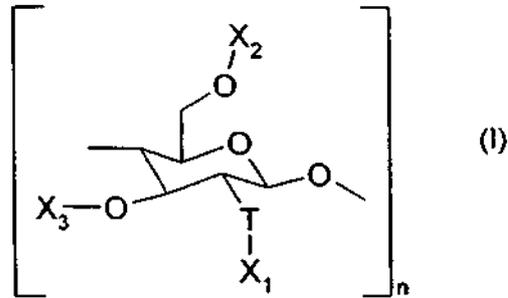
10 **Diyoduro de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (23).** Se calentaron al reflujo 8,5 g de diyoduro de 1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21) en 700 ml de agua durante 96 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el procedimiento se repitió. El producto se lavó con acetona y se cristalizó con etanol a partir de agua. Se produjeron 4,98 g (62 %) de un polvo de color blanco. RMN ¹H a 300 K (D₂O): δ 3,41 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,9-4,1 (6H, m a), 4,35 (2H, s), 4,4-4,5 (2H, m a).
RMN ¹³C a 343 K (D₂O): δ 51,79, 53,45, 56,85 (3C), 58,44 (2C), 66,58, 169,53.

15 **Yoduro de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazinio (24).** Se calentaron a reflujo 11,77 g de yoduro de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazinio (22) en 600 ml de agua durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto se cristalizó con éter dietílico a partir de etanol. Se produjeron 5,484 g (51 %) de un polvo de color blanco. RMN ¹H a 300 K (D₂O): δ 3,30 (6H, s), 3,51 (4H, s), 3,69 (2H, s), 3,73 (4H, m a).

RMN ¹³C a 343 K (D₂O): δ 48,86 (2C), 54,84 (2C), 60,47, 62,74 (2C), 173,72.

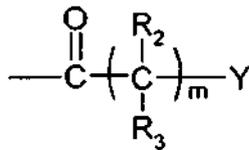
REIVINDICACIONES

1. Polímeros cuaternarios que tienen la fórmula general:

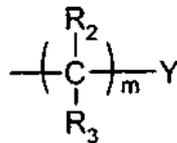


en la que

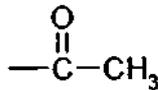
- 5 T es NH u O,
X₁, X₂ y X₃ son independientemente:
H o



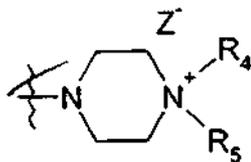
- 10 en el caso en que T sea NH (es decir, quitina y quitosano), X₁, X₂ y X₃ también pueden ser



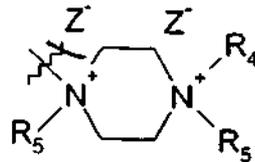
y, además, X₁ también puede ser:



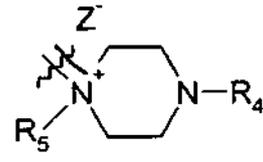
- 15 en las que R₂ y R₃ son independientemente H o una cadena de alquilo lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir con 1 a 6 átomos de carbono y m es un número entero de 1 a 12,
Y es un resto amonio cuaternario, seleccionado entre restos piperazina que tienen la fórmula



(A)

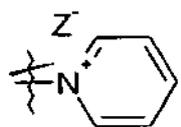


(B)

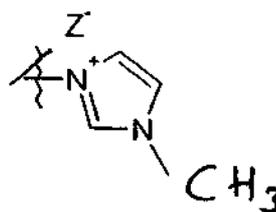


(C)

o seleccionado entre los grupos



(D)



(E)

en los que R_4 y R_5 son independientemente una cadena de alquilo lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir con 1 a 6 átomos de carbono,

5 Z^- es un contraion cargado negativamente, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en Cl^- , Br^- , I^- , OH^- , R_1COO^- , $R_1SO_4^-$, en el que R_1 es H o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un resto aromático, en los que el grado de sustitución (ds) del sustituyente cuaternario para el polímero completo para el total de los grupos X_1 , X_2 y X_3 es de 0,01 a 3, n es el grado de polimerización, y puede ser un número entero de 2-100.000,

10 con la condición de que cuando T sea O, Y únicamente puede tener el significado de un grupo de fórmula (A), (B), (C) o (E) como se ha definido.

2. Los polímeros de acuerdo con la reivindicación 1, en los que T es NH, X_1 , X_2 y X_3 son como se han definido en la reivindicación 1, e Y es uno de los grupos que tienen las fórmulas (A), (B) o (C), en los que el grado de sustitución del grupo cuaternario es de 0,01 a 1, preferentemente de 0,05 a 1.

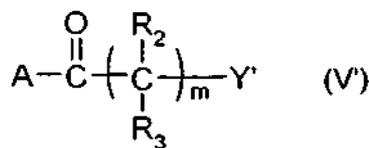
15 3. Los polímeros de acuerdo con la reivindicación 1, en los que T es NH, X_2 y X_3 son hidrógeno y X_1 es hidrógeno, acetilo o un grupo que contiene un resto amonio cuaternario como se ha definido en la reivindicación 1, especialmente uno de los grupos que tienen las fórmulas (A) a (E), y en particular las fórmulas (A), (B) o (C), y el grado de sustitución del grupo cuaternario está en el intervalo de 0,01 a 1, preferentemente de 0,05 a 1.

20 4. Los polímeros de acuerdo con la reivindicación 1, en los que T es O, X_1 , X_2 , y X_3 son hidrógeno o un grupo que contiene un resto amonio cuaternario como se ha definido en la reivindicación 1, y en los que Y es uno de los grupos que tienen la fórmula (A), (B), (C) o (E), y en los que el grado de sustitución del grupo cuaternario es de 0,01 a 1, preferentemente de 0,05 a 1.

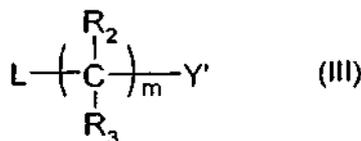
5. Procedimiento para la preparación de los polímeros cuaternarios de acuerdo con la fórmula (I) de la reivindicación 1, de acuerdo con el cual

l) para la preparación de un compuesto en el que T es NH,

25 a) se hace reaccionar un derivado de quitina o de quitosano que tiene un grupo amino o hidroxilo libre, y en el que los grupos reactivos restantes están opcionalmente en forma protegida, con un compuesto que tiene la fórmula V'



30 en la que A es un grupo de activación, Y' es un grupo saliente adecuado o es un grupo amino cuaternario Y, R_2 , R_3 , m e Y son como se han definido en la reivindicación 1, o con un compuesto que tiene la fórmula III



35 en la que L es un grupo saliente, e Y' es un grupo amino cuaternario Y o un grupo saliente adecuado, y R_2 , R_3 , m e Y son como se han definido anteriormente, en el que L es un grupo saliente tan bueno o mejor o más reactivo en comparación con el grupo saliente Y' ,

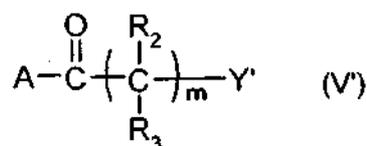
y cuando se obtiene un compuesto intermedio que contiene un grupo saliente Y' , el producto intermedio se hace reaccionar además con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y para producir el polímero cuaternario deseado, y a continuación se retira cualquier grupo protector, o

b) para la preparación de un derivado de quitina o de quitosano que tiene un grupo amino sustituido con un grupo X_1 que contiene un grupo amino cuaternario, y X_2 y X_3 son hidrógeno, un polímero de quitina o de quitosano en el que los grupos hidroxilo de las posiciones 3 y/o 6 están opcionalmente protegidos, y el grupo amino de una o más de las unidades monoméricas del polímero porta un grupo alquilo o alquiloxi que corresponde al grupo X_1 , en el que el grupo Y se reemplaza con un grupo saliente adecuado, se hace reaccionar con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y se retira cualquier grupo protector, o

c) para la preparación de un derivado de quitina o de quitosano que tiene un grupo amino sustituido con un grupo X_1 que contiene un grupo amino cuaternario, un polímero de quitina o de quitosano que tiene un grupo amino libre y en el que los grupos hidroxilo de las posiciones 3 y/o 6 están opcionalmente protegidos, se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula III o V' como se ha definido anteriormente, y cuando Y' en la fórmula III o V es un grupo saliente, se hace reaccionar el compuesto intermedio obtenido de ese modo con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo Y, y se retira cualquier grupo protector,

en el que un compuesto obtenido en el que X_1 , X_2 y/o X_3 tienen el significado de hidrógeno, se puede convertir en un compuesto en el que dichos X_1 , X_2 y/o X_3 son diferentes de hidrógeno, por reacción del mismo con un compuesto de fórmula III o V' como se ha definido anteriormente, y se hace reaccionar un producto intermedio obtenido de ese modo que contiene un grupo saliente Y', con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y se retira cualquier grupo protector usado opcionalmente en la reacción, o

II. para la preparación de un compuesto en el que T es O por esterificación de un polímero de carbohidrato que contiene al menos un grupo hidroxilo desprotegido con un derivado de carboxilo reactivo que tiene la fórmula



en la que A es un grupo de activación, Y' es un grupo saliente adecuado o Y, R_2 , R_3 , m e Y son como se han definido en la reivindicación 1, y cuando se obtiene un compuesto como producto intermedio que contiene un grupo saliente Y', el producto intermedio se hace reaccionar además con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo Y, para producir el polímero cuaternario deseado, y se retira cualquier grupo protector de un compuesto obtenido y, si se desea, se convierte un compuesto obtenido en el que X_1 , X_2 y/o X_3 es hidrógeno, en un compuesto en el que X_1 , X_2 y/o X_3 es diferente de hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula V', y en el caso de que se obtenga como producto intermedio un compuesto que contiene un grupo saliente, hacer reaccionar el producto intermedio con una amina terciaria o aromática que corresponde al grupo amonio cuaternario Y, y retirar cualquier grupo protector usado opcionalmente en la reacción.