

202687



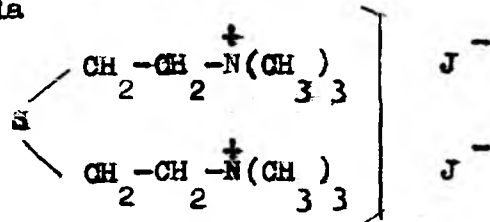
alquilo o alquileo con 1 - 3 átomos de carbono y A_1^- y A_2^- significan aniones, especialmente halógenoiones o aniones de otros ácidos terapéuticamente utilizables, tales como ácidos alquilosulfúricos, por ejemplo ácido metilosulfúrico, o

15. bién de otros ácidos alquilo o arilosulfónicos, o de ácidos orgánicos carboxílicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico o benzóico, o el ión de hidroxilo.

Los nuevos compuestos poseán efectos específicos

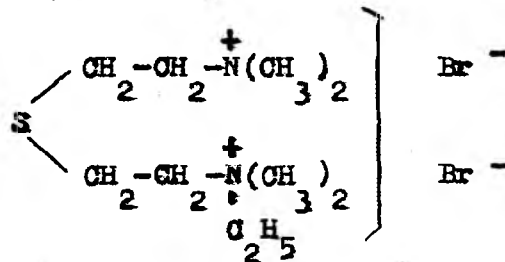
20. sobre mecanismos importantes de regulación del sistema nervioso autónomo y central, bloqueando la función de los ganglios. Particularmente valiosos son compuestos de la fórmula anterior, donde $R_1 - R_4$ representan radicales metílicos, en primer lugar el yoduro $N,N'-(\beta,\beta'$ -tio-bis-etilo)-di-trimetilamónico, de la fórmula

25.



así como el dibromuro $N,N'-(\beta,\beta'$ -tio-bis-etilo)-di-(N-etilodimetilamónico) de la fórmula

30.



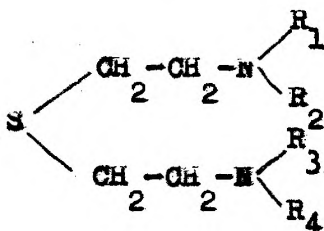
Estos compuestos pueden aplicarse como medicamentos.

35.

Los nuevos compuestos amónicos dicuaternarios se obtienen, si se tratan tio-bis-etilaminas, de la fórmula

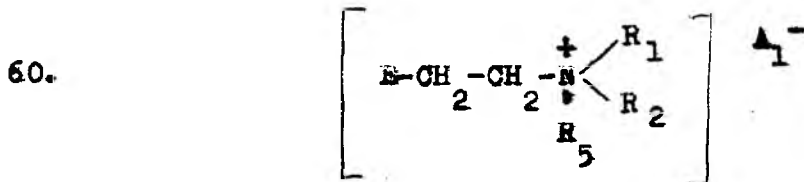


40.



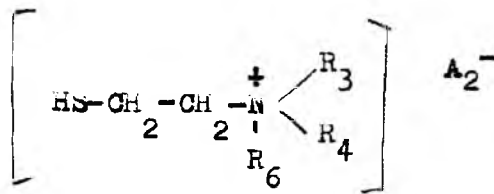
o sus derivados monocuaternarios, con agentes cuaternizadores capaces de introducir un radical de alquilo o alquilenos con 1 - 3 átomos de carbono. Como medios cuaternizadores sirven especialmente ésteres reactivos de los correspondientes alcoholes, por ejemplo halogenuros alquílicos o alquilénicos, tales como cloruro, bromuro o yoduro, metílico o etílico; asimismo sulfatos dialquílicos, como sulfato dimetílico o dietílico, ésteres del ácido alquilo o arilosulfónico, como el éster o alcohol metílico del ácido p-toluolsulfónico, preferentemente utilizando las bases en forma de sales. La reacción se realiza ventajosamente en presencia de disolventes, como alcohol o acetona.

Otra forma de realización del procedimiento consiste en poner en reacción ésteres reactivos de correspondientes compuestos oxietílicos, con los compuestos necesarios para la obtención de los productos finales deseados. Así, por ejemplo, se puede poner en reacción un compuesto cuaternario de la fórmula



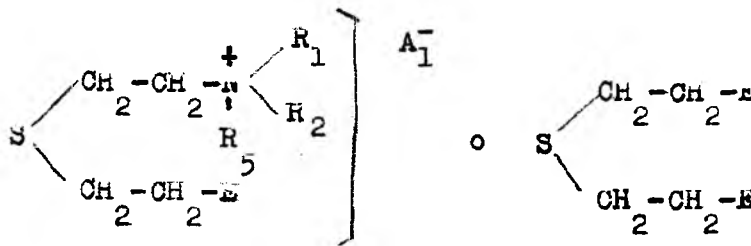
con un sulfuro metálico, como sulfuro sódico, hidrosulfuro sódico, o con sulfuro de hidrógeno, o bien con un compuesto mercaptoetilamónico, de la fórmula

65.



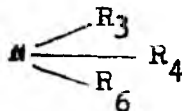
o con sus derivados S-metálicos, o bien haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas

70.



sobre aminas de la fórmula

75.



En estas fórmulas, $\text{R}_1 - \text{R}_6$, A_1^- y A_2^- , tienen la significación antes indicada y E ocupa el lugar de un grupo hidroxilo esterificado, como por ejemplo, un átomo de halógeno o el radical de un ácido sulfónico, tal como ácido etano o toluol-sulfónico. También en este caso se realiza la reacción con preferencia en presencia de un disolvente, como alcohol, y eventualmente en presencia de un agente de condensación.

Las materias primas pueden obtenerse en forma análoga a la preparación de tioaminas alquiladas.

85.

Las sales amónicas cuaternarias obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la invención, pueden ser transformadas de un modo usual en sus hidróxidos amónicos cuaternarios, por ejemplo mediante reacción de los halogenidos con óxido de plata, por medio de reacción de los sulfatos con hidróxido

202687

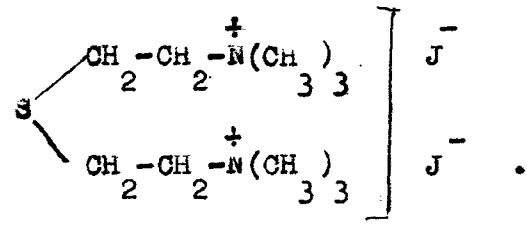


90. de bario, o mediante tratamiento de las sales cuaternarias con compensadores de aniones. De las bases así obtenidas pueden prepararse, mediante reacción con ácidos, las sales cuaternarias de ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo, del ácido acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico o benzóico.

95. se describe la invención más detalladamente en los siguientes ejemplos, rigiendo en ellos entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

100. EJEMPLO 1.

35'3 partes en peso de N,N'-(β,β'-tio-bis-etilo)-bis-dimetilamina se disuelven en 120 partes vol. de alcohol abs. agregándose, a gotas y refrigerando con agua, 62'5 partes en peso de yoduro metílico en 50 partes vol. de alcohol abs. Al cabo de poco tiempo comienzan a separarse cristales, completándose dicha cristalización mediante calentamiento durante 4 horas a 90° C. Se aíslan los cristales, se lavan con alcohol y se redisuelven en alcohol al 70%. De esta manera se obtiene el yoduro N,N'-(β,β'-tio-bis-etilo)-di-trimetilamónico de la fórmula



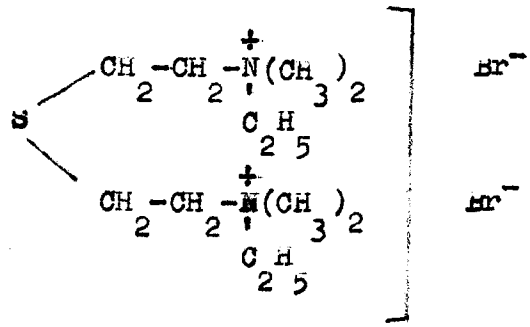
115. EJEMPLO 2.

26'4 partes en peso de N,N'-(β,β'-tio-bis-etilo)-bis-dimetilamina se hierven al reflujo durante 4 horas con



43'6 partes en peso de bromuro etílico en 150 partes vol. de alcohol abs. Se aislan los cristales que se separan en abundancia (se descomponen a 253° C.) y se lavan con alcohol y éster acético, representando el dibromuro N,N'-(β,β'-tio-bis-etilo)-di-(N-etilo-dimetilamónico) , de la fórmula

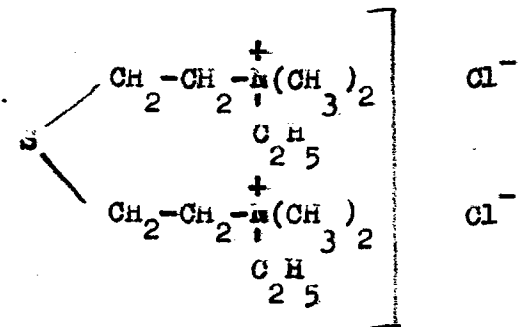
125.



EJEMPLO 3.

En 26'4 partes en peso de N,N'-(β,β'-tio-bis-etilo)-bis-dimetilamina, disueltas en 150 partes vol. de alcohol se introducen 38'6 partes de cloruro etílico. Se calienta la solución en un autoclave durante 12 horas a 100° C., se filtra, se evapora a presión reducida hasta conseguir cristalización que se completa mediante adición de éster acético. Se aspira la masa cristalina, excluyendo la humedad de la atmósfera, y se lava con éster acético. De esta manera se obtiene el dicloruro N,N'-(β,β'-tio-bis-etilo)-di-(N-etilo-dimetilamónico) de la fórmula

135.



140. que funde a 244-246° C.

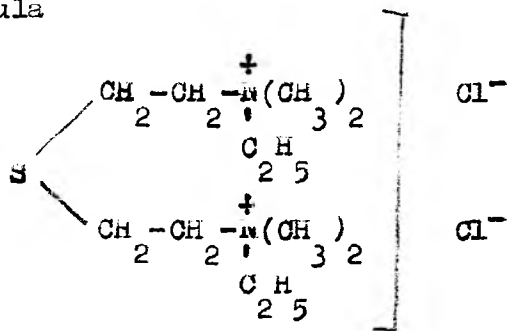


202687

EJEMPLO 4.

145. A 15'9 partes en peso de sulfuro β, β' -dicloro-dietílico en 150 partes vol. de alcohol, se agregan 43'9 partes en peso de etilo-dimetilamina, llevándolas en el lapso de 2 horas, dentro de un tubo, a 140° C. y manteniéndolas a esta temperatura durante 12 horas. Se filtra el contenido del tubo, se concentra a presión reducida hasta obtener un volumen pequeño y se agregan pequeñas porciones de éster acético. Los cristales así obtenidos del dicloruro N,N'-(β, β' -tio-bis-etilo)-di-(N-etilo-dimetilamónico) funden a 244-246° C. y poseen la fórmula

150.



155.

siendo idénticos al compuesto descrito en el ejemplo 3.

N O T A

160. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza, con fecha 5 de abril de 1951, bajo el nº 66.412, acogándose, por

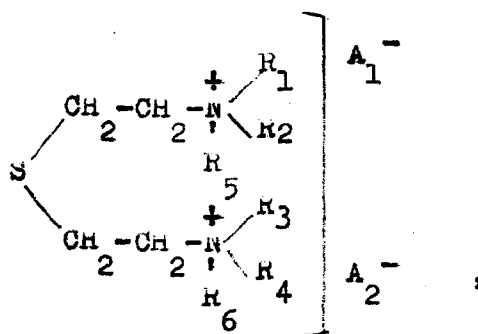
165. lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos tiocompuestos"; caracterizándose por



202687

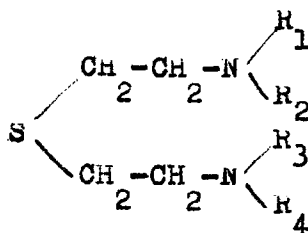
170. lo siguiente:

1ª.= Procedimiento para la obtención de nuevos tio-compuestos, de la fórmula



175.

en la que representan R₁ - R₆ radicales de alquilo o alquileo con 1 - 3 átomos de carbono y A₁⁻ y A₂⁻ significan aniones, caracterizándose porque se tratan tio-bis-etilaminas de la fórmula



180.

o sus derivados monocuaternarios, con agentes cuaternizadores capaces de introducir un radical de alquilo o alquileo con 1 - 3 átomos de carbono, o bien poniendo en reacción ésteres reactivos de correspondientes compuestos oxietílicos, con los compuestos necesarios para la obtención de los productos finales deseados, transformando eventualmente las sales cuaternarias obtenidas en sus hidróxidos amónicos cuaternarios y, caso de desearlo, haciendo reaccionar éstos con ácidos.

185.

190.

2ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se preparan compuestos de la fórmula citada en la que por lo menos R₁ - R₄ representan radicales metílicos.

202687



195. 3^a.= Procedimiento, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque se preparan compuestos de las fórmulas citadas, en las que representan A_1^- y A_2^- iones de halógeno.

4^a.= Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque se prepara el yoduro $N,N'-(\beta,\beta'$ -tio-bis-etilo)-di-trimetilamónico.

200. 5^a.= Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque se prepara el dibromuro $N,N'-(\beta,\beta'$ -tio-bis-etilo)-di-(N-etilo-dimetilamónico).

6^a.= Procedimiento para la obtención de nuevos tiocompuestos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

205.

Madrid, 27 de marzo de 1952.

C I B A , Sociéts Anonyme.

P.P.de J. GOMEZ ACEBO y MODET

