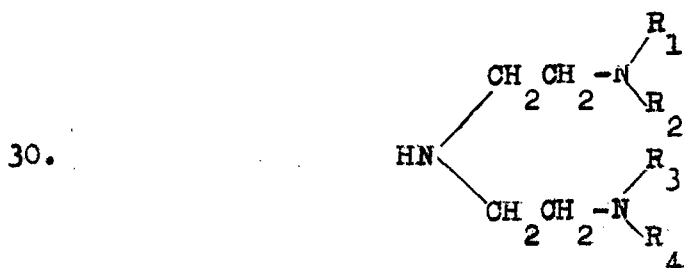






15. así como de sus amino-sales secundarias. En dicha fórmula representan  $R_1 - R_6$  radicales de alquilo con 1 - 3 átomos de carbono;  $A^-$  y  $A_1^-$  significan aniones, especialmente iones de halogeno o bien aniones de otros ácidos terapéuticamente utilizables, tales como de ácidos alquilosulfúricos, por ejemplo, del ácido metilosulfúrico, o aquellos de ácidos alquilo o arilosulfónicos, o de ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo, del ácido acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico o benzóico, o bien el ión de hidroxilo.

25. Los citados compuestos amónicos cuaternarios se obtienen, si se tratan aza-alcano-diaminas de la fórmula

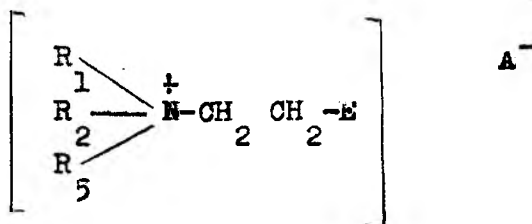


- o bien sus derivados, parcialmente cuaternizados en forma adecuada, con agentes cuaternizantes susceptibles de introducir un radical alquílico con 1 - 3 átomos de carbono.

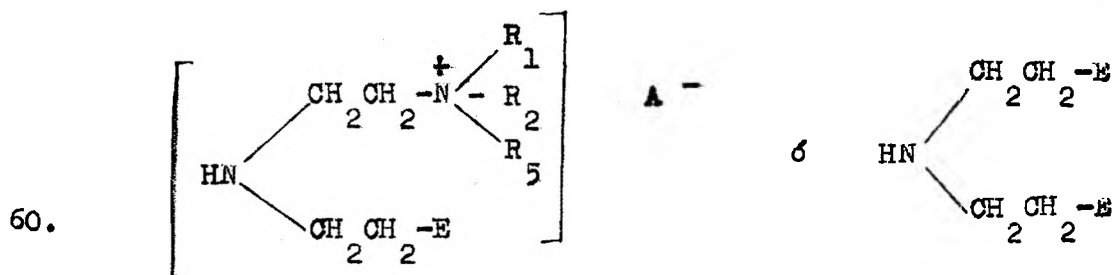
35. En concepto de agentes cuaternizantes sirven especialmente ésteres reactivos de alcoholes correspondientes, por ejemplo, halogenuros alquílicos, como por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro metílico o etílico; asimismo sulfatos dialquílicos, tales como sulfato dimetílico o dietílico; ésteres del ácido alquilo o arilosulfónico, como por ejemplo el éster metílico del ácido p-toluolsulfónico. La reacción se realiza ventajosamente en presencia de disolventes, tales como alcohol o acetona.
- 40.



45. Otra forma de realización del procedimiento consiste en poner en reacción un éster reactivo de un oxialquilo-compuesto correspondiente que contenga nitrógeno, con la amina necesaria para alcanzar el producto final deseado. Así, por ejemplo, se puede poner en reacción, directa o
50. escalonadamente, con amoniaco un compuesto cuaternario de la fórmula

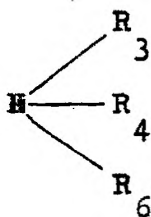


55. o bien hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



60.

sobre una amina de la fórmula

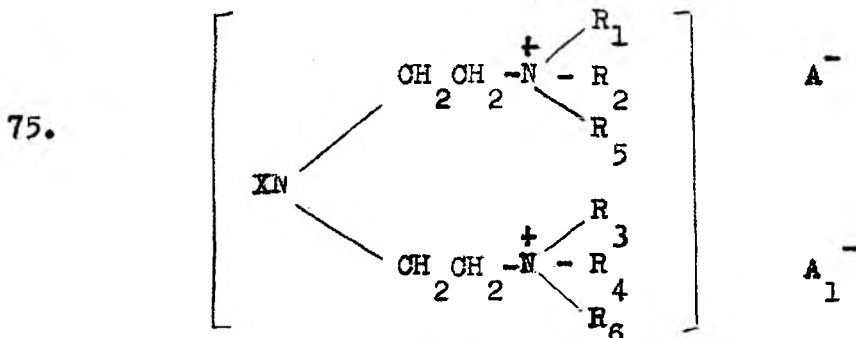


65. En estas fórmulas tienen  $R_1 - R_6$  y  $\text{A}^-$  la misma significación de antes y E ocupa el lugar de un grupo hidroxilo esterificado, como, por ejemplo, de un átomo de halógeno o del radical de un ácido sulfónico, tal como ácido etano



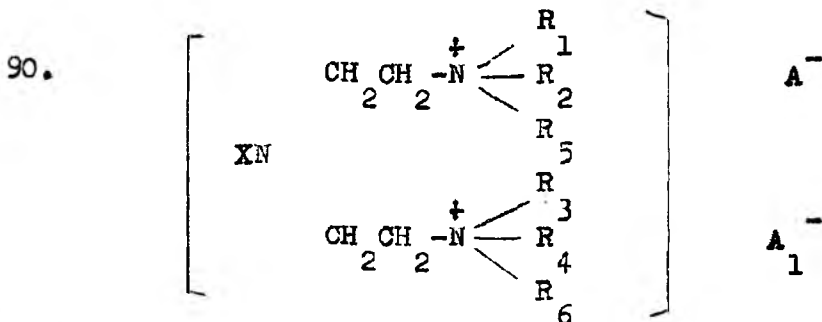
31 DI

70. o toluolsulfónico. También en este caso se realiza la reacción preferentemente en presencia de un disolvente, tal como alcohol. Los nuevos compuestos pueden también obtenerse, si en compuestos de la fórmula



80. donde  $R_1 - R_6$ ,  $A^-$  y  $A_1^-$  tienen la misma significación de antes y donde X representa un radical susceptible de ser reemplazado por hidrógeno, se sustituye dicho radical por hidrógeno. X es preferentemente un radical de acilo de ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, por ejemplo, del ácido acético, propiónico, benzóico o del ácido metano, etano, benzol o toluol-sulfónico.

85. Si las materias primas son nuevas, se podrán obtener en forma análoga a procedimientos conocidos. Así, por ejemplo, las materias primas arriba citadas, que tienen la fórmula



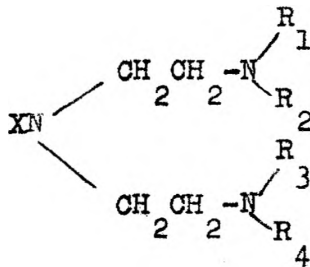
95. donde X es, por ejemplo, un radical de acilo, pueden obte-

207055



1 DIC

nerse cuaternizando compuestos de la fórmula



100.

105.

110.

115.

120.

Sales cuaternarias de amonio obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la invención, pueden ser transformadas de una manera usual en sus hidroxidos amónicos cuaternarios, por ejemplo, mediante reacción de los halogenuros con óxido de plata, mediante reacción de los sulfatos con hidróxido de bario, o bien mediante tratamiento de las sales cuaternarias con compensadores de aniones. De las bases así obtenidas se pueden preparar, mediante reacción con ácidos, las sales cuaternarias de ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo del ácido acético, propiónico, succínico, tartárico, cítrico o benzoico.

Según la forma de realizar el procedimiento de la invención, se pueden obtener los nuevos compuestos en forma de sus bases amónicas secundarias, o bien en forma de sus aminosales secundarias, particularmente de los fuertes ácidos inorgánicos, tales como los ácidos halogenohídricos.

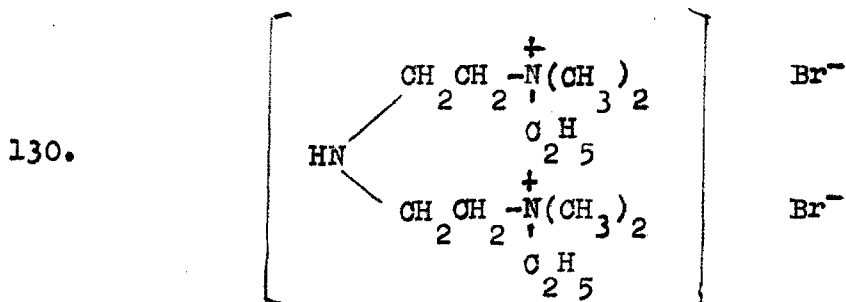
A pesar de mostrar, al lado de los dos grupos amónicos, solamente un grupo amino secundario, los nuevos compuestos poseen buenas propiedades de bloqueo de ganglios y pueden emplearse como medicamentos.

Particularmente valiosos son los compuestos de la fórmula anterior, donde por lo menos R<sub>1</sub> - R<sub>4</sub> significan radicales de metilo, en primer lugar compuestos de N,N,N',N'-

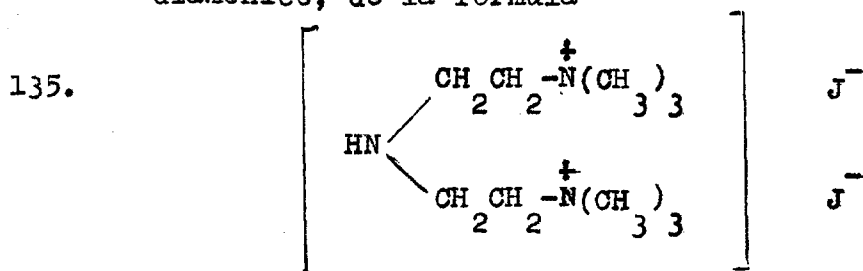


207055

125. tetrametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno, y de N,N,N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamonio, preferentemente el dibromuro N,N,N',N'-tetrametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico, de la fórmula



y el diyoduro N,N,N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico, de la fórmula



Los nuevos productos pueden servir tambien de productos intermedios para la preparación de medicamentos.

140. Son susceptibles de ser transformados en sus derivados 3-metilicos, de efecto de bloqueo de ganglios, cuya obtención se conoce mediante cuaternización de correspondientes aminas terciarias. Se consigue esto, tratando los nuevos compuestos 3-aza-pentileno-(1,5)-di-trialquilamónicos

145. con agentes metilizadores. Así, por ejemplo, pueden ser puestos en reacción con formaldehido, en presencia de ácido fórmico, o bien con ésteres reactivos del metanol, especialmente de aquellos de los ácidos halogenohídricos, alquilsulfúricos o de ácidos sulfónicos orgánicos, tales

150. como cloruro, bromuro o yoduro de metilo, sulfato dimetilico,



207055

o bien éster metílico del ácido p-toluolsulfónico.

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

155.

EJEMPLO 1.

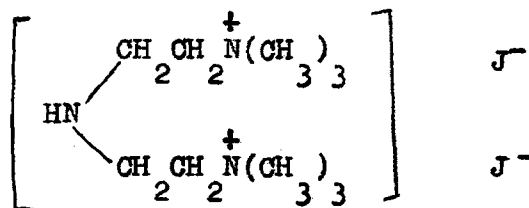
ww

15'9 partes en peso de  $\omega, \omega'$ -tetrametilo-dietilenotriamina (obtenida mediante hidrogenación de dimetilamino-acetonitrilo), se disuelven en 150 partes vol. de alcohol absoluto y se agregan, a gotas, 29'8 partes en peso de yoduro metílico en 50 partes vol. de alcohol absoluto. Durante la adición se refrigera con agua, y a continuación se agita durante 5 horas en el baño de aceite de 90° C. Al cabo de poco tiempo se inicia la separación de cristales que funden a 222-224° C., consistiendo en diyoduro N,N,N',N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula

160.

165.

170.



Sobre 44'3 partes en peso de dicho compuesto, se vierten 25 partes vol. de solución de formaldehído al 40% y 50 partes vol. de ácido fórmico al 80% y se hierve al reflujó en un baño de aceite de 125° C. Se elimina el agente de alquilación a presión reducida, se disuelve el residuo en 150 partes vol. de alcohol y se filtra. Al cabo de breve tiempo se separan los cristales del diyoduro

175.



1 D 6  
207055

180. N,N,N,N',N',N'-3-heptametil-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico que funden a 227-229° C.

Tambien se llega al mismo compuesto, partiendo del diyoduro-yodhidrato N,N,N,N',N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico, descrito en el ejemplo 4, y ajustando la solución alcohólica obtenida en la elaboración antes descri-

185. ta, a un valor pH de aproximadamente 6, mediante lejía de sosa cáustica alcohólica, dos veces normal.

EJEMPLO 2.

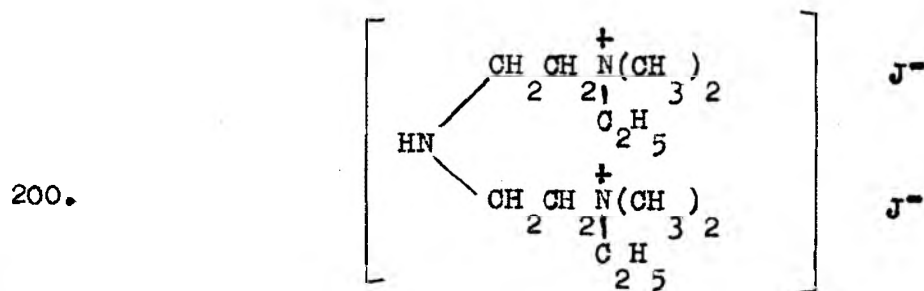
15'9 partes en peso de ω, ω'-tetrametil-dietileno-triamina se disuelven en 150 partes vol. de alcohol abs. y

190. se agregan 32'8 partes en peso de yoduro etílico en 50 partes vol. de alcohol abs. Al cabo de agitar durante 5

horas en un baño de aceite de 90° C. se aspiran los cristales formados y se los lava con alcohol. Se obtienen toscos

195. cristales del diyoduro N,N,N',N'-tetrametil-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico que funden a 222-224° C. y

tienen la fórmula



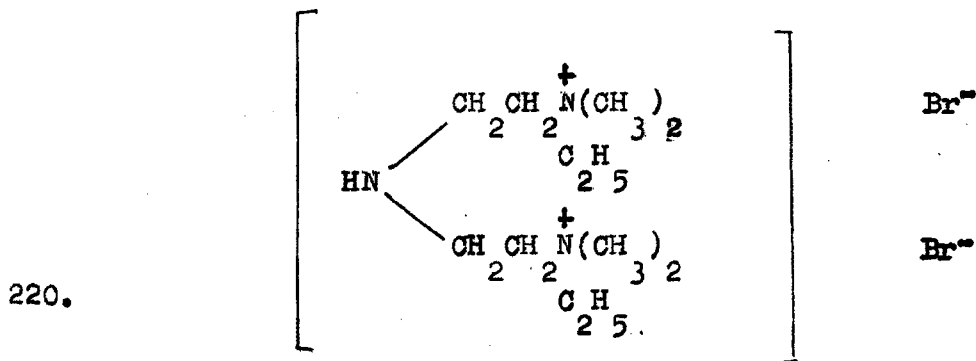
47'1 partes en peso de dicho compuesto se tratan, tal como se describe en el ejemplo 3, con formaldehído y ácido fórmico y luego se elabora. Así se obtiene el

205. diyoduro N,N,N',N',3-pentametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico que funde a 210° C. y se descompone a 217° C.

DIC. 1952  
207055  
6 CENTIMOS

EJEMPLO 3.

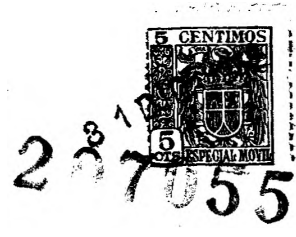
31'8 partes en peso de  $\omega, \omega'$ -tetrametilo-dietileno-triamina, se disuelven en 200 partes vol. de alcohol, agregando a gotas 45'8 partes en peso de bromuro etílico en 50 partes vol. de alcohol. Se agita durante 5 horas en un baño de aceite de 90<sup>o</sup> C., se evapora el alcohol ámpliamente a presión reducida y se obtiene al cabo de algun tiempo, después de adicionar acetona, cristales que funden a 214-217<sup>o</sup> C., representando el dibromuro N,N,N',N'-tetrametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula



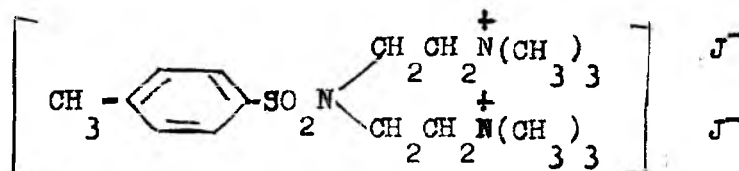
37,7 partes en peso de este compuesto se hierven al reflujo durante 16 horas, con 40 partes vol. de solución de formaldehído al 40% y 60 partes vol. de ácido fórmico. Se elimina el exceso de agente de metilación a presión disminuida, se disuelve el residuo en alcohol y luego se separa el disolvente mediante destilación. El residuo así secado se disuelve en 150 partes vol. de alcohol y se filtra, Se concentra un poco, se agregan pequeñas cantidades de éster acético y se aísla por fin la forma cristalina del dibromuro N,N,N',N',3-pentametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico que funde a 213-215<sup>o</sup> C.

EJEMPLO 4.

14'9 partes en peso de diyoduro 3-(p-toluolsulfonilo)-N,N,N',N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-



235. diamónico de la fórmula



se hierven durante 4 horas, en un tubo descendente de refrigeración, sobre el baño de aceite de 145° C., con 75

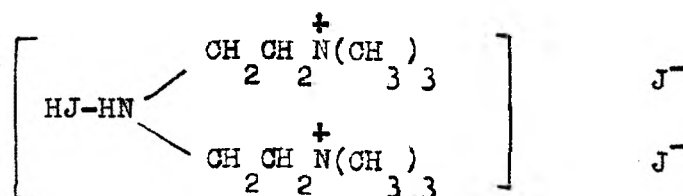
240.

partes vol. de ácido yodhídrico (d= 1'5). El ácido p-toluolsulfónico desdoblado se acumula en el refrigerador. Finalmente se hierve durante 1 hora al reflujo con 25 partes vol. de ácido yodhídrico fresco. A presión disminuida

245.

se elimina por destilación el exceso de ácido, sobre el residuo se vierten 100 partes vol. de alcohol abs. y se aislan los cristales. Así se obtiene el diyoduro-yodhidrato N,N,N,N',N',N'-hexametil-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula

250.



que funde a 184-187° C. y se descompone a 189° C.

El diyoduro 3-(p-toluolsulfonilo)-N,N,N,N',N',N'-hexametil-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico podrá prepararse de la siguiente manera:

255.

A 31'3 partes en peso de 3-(p-toluolsulfonilo)-N,N,N',N'-tetrametil-3-aza-pentileno-(1,5)-diamina (obtenida a partir de ω, ω'-tetrametil-dietilenotriamina

260.

y p-toluolsulfocloruro en cloroformo), en 300 partes vol.



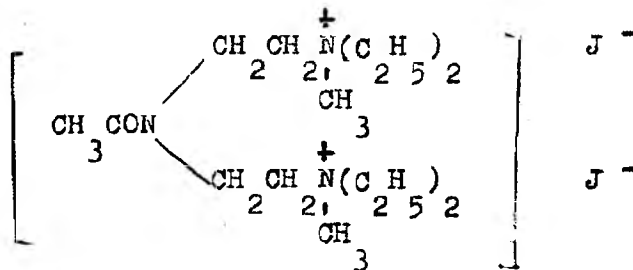
de alcohol absoluto ,se agregan, agitando y refrigerando, 42'6 partes en peso de yoduro metilico en 50 partes vol. de alcohol, calentando durante breve tiempo en el baño de 90º C. Con un rendimiento cuantitativo se separan cristales que funden a 239-242º C. y que representan el compuesto arriba citado.

265.

EJEMPLO 5.

54'1 partes en peso de diyoduro 3-acetilo-N,N'-dimetilo-N,N,N',N'-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula

270.



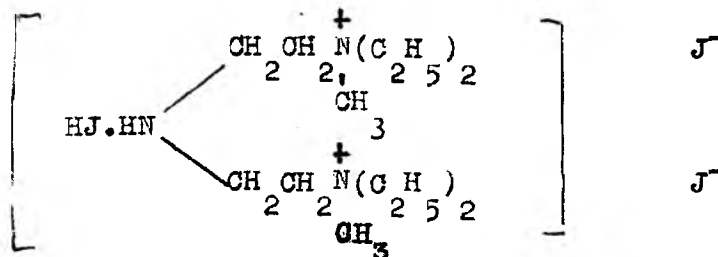
275.

se hierven durante 4 horas, en el refrigerador descendente, con 250 partes vol. de ácido yodhídrico (d = 1'5) en un baño de aceite de 140º C. Se evapora a presión disminuida el ácido yodhídrico y se cristaliza el residuo en alcohol,

280.

obteniendo así el diyoduro-yodhidrato N,N'-dimetilo-N,N,N',N'-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula

285.

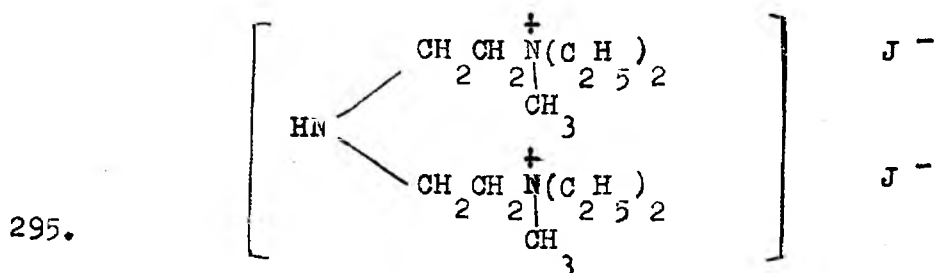


Disolviendo el yodhidrato así obtenido en alcohol



caliente, al 90% , agregando un equivalente de lejía de sosa cáustica y refrigerando, se obtienen cristales del diyoduro N,N'-dimetilo-N,N,N',N'-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula

290.



que funde, a 207° C., después de haberse aglomerado a 200° C.

300. Tratando el dibromuro 3-acetilo-dimetilo-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico con ácido bromhídrico constantemente hirviendo, se obtiene el dibromuro-bromhidrato dimetilo-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico.

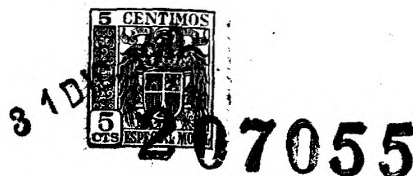
El diyoduro 3-acetilo-N,N'-dimetilo-N,N,N',N'-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico, empleado en este ejemplo, se podrá preparar de la siguiente manera:

305. A 25'7 partes en peso de 3-acetilo-N,N,N',N'-tetraetilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamina (obtenida a partir de  $\omega, \omega'$ -tetraetilo-dietileno-triamina y anhídrido acético en cloroformo), en 200 partes vol de alcohol abs. , se agregan, agitando, 42'6 partes en peso de yoduro metílico

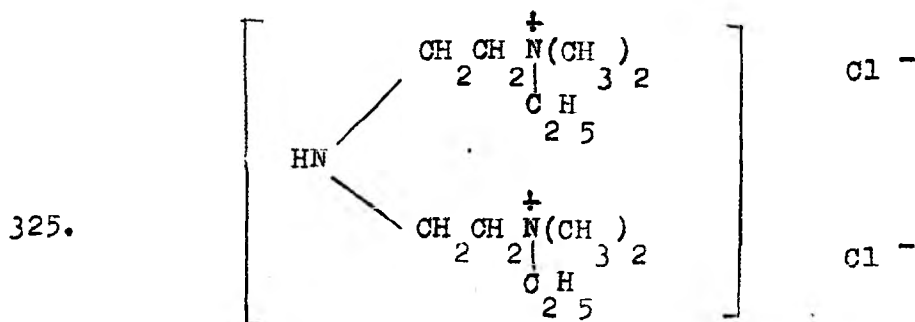
310. en 50 partes vol. de alcohol y al cabo de breve tiempo se aísla el producto cristalino de la composición arriba citada.

#### EJEMPLO 6.

315. A 14'2 partes en peso de bis-(3-cloretilo)-amina en 100 partes vol. de alcohol, se agregan 43'9 partes en



320. peso de etilo-dimetil-amina, y se calientan durante 8 horas en un tubo, a 140-160° C. Después de filtrar se concentra a presión disminuida y se agrega acetona. Así se obtienen cristales que se derriten y que representan el dicloruro N,N,N',N'-tetrametilo-N,N'-diétilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico de la fórmula



N O T A

330. 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 29 de enero de 1952, nº 76129, acogándose, por 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 compuestos azapentileno-diamónicos"; caracterizándose por lo siguiente:

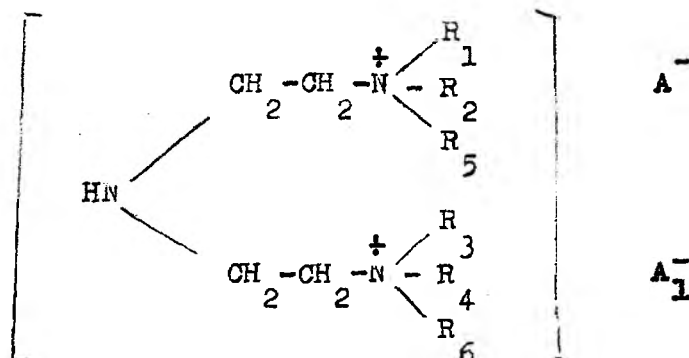
1º.= Procedimiento para la obtención de compuestos azapentileno-diamónicos, caracterizándose porque se obtienen



207055

compuestos 3-aza-pentileno-(1,5)-di-trialquilo-amónicos, de la fórmula

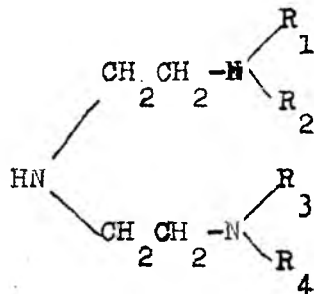
345.



350.

y sus amino-sales secundarias, así como sus derivados 3-metflicos, donde  $\text{R}_1 - \text{R}_6$  representan radicales de alquilo con 1 - 3 átomos de carbono y  $\text{A}^-$  y  $\text{A}_1^-$  significan aniones, si se tratan aza-alcano-diaminas de la fórmula

355.



donde  $\text{R}_1 - \text{R}_4$  tienen la significación antes citada, o bien sus derivados, parcialmente cuaternizados en forma adecuada, con

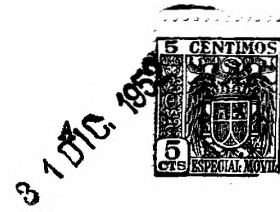
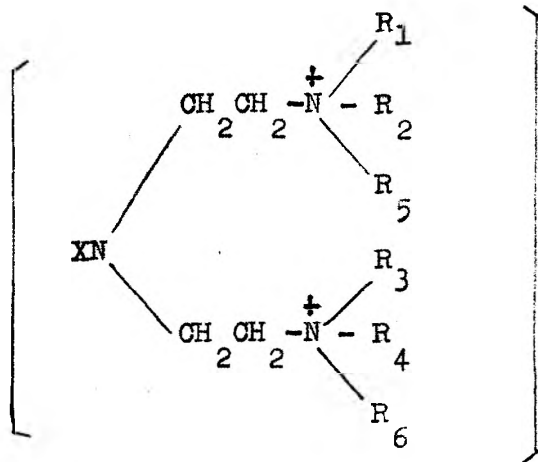
360.

agentes cuaternizadores susceptibles de introducir un radical alquílico con 1 - 3 átomos de carbono, o bien poniendo en reacción un éster reactivo de un oxialquilo-compuesto correspondiente que contenga nitrógeno, con la amina necesaria para alcanzar el producto final deseado, o también si en compuestos

365.

de la fórmula

370.

A<sub>1</sub><sup>-</sup>

donde  $R_1 - R_6$ ,  $A^-$  y  $A_1^-$  tienen la misma significación de antes y donde X representa un radical susceptible de ser reemplazado por hidrógeno, se sustituye dicho radical por hidrógeno, transformando, si se desea, sales cuaternarias de amonio obtenidas en hidróxidos amónicos cuaternarios y tratándolas con ácidos y/o haciendo reaccionar, si así se desea, sobre los compuestos obtenidos, agentes metilizantes.

380.

2ª. = Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque en los compuestos obtenidos representan por lo menos  $R_1 - R_4$  radicales metílicos.

385.

3ª. = Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque los componentes así obtenidos están representados por compuestos N,N,N',N'-tetrametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-, o bien N,N,N,N',N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónicos.

390.

4ª. = Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizado porque los compuestos así obtenidos representan el dibromuro N,N,N',N'-tetrametilo-N,N'-dietilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico, o bien el diyoduro N,N,N,N',N',N'-hexametilo-3-aza-pentileno-(1,5)-diamónico.

207055

- 16 -



395. 52.- Procedimiento , segun reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque se tratan los compuestos 3-aza-pentileno-(1,5)-di-trialquilo-amónicos, con formaldehido, en presencia de ácido fórmico.

400. 62.- Procedimiento para la obtención de compuestos azapentileno-diamónicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 de diciembre de 1952.

C I B A, Société Anonyme.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODEI