

209464

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case SU 65/B.



25 MAY 1953

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

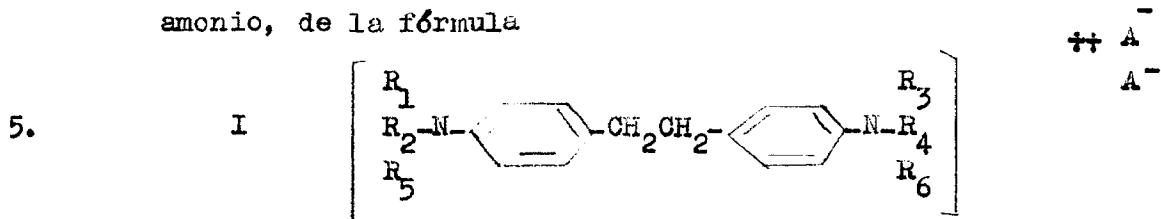
"Procedimiento para la obtención de sales cuaternarias de amonio".

=====

SOLICITANTE: C I B A , Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de nuevas sales cuaternarias de amonio, de la fórmula



En dicha fórmula representan R<sub>1</sub> - R<sub>4</sub> radicales de alquilo con 1 - 3 átomos de carbono; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> ocupan el lugar de radicales de metilo, etilo o aralquilo, con preferencia el radical bencílico que también podrá estar sustituido por radicales de alquilo o alcoxi, o bien por átomos de halógeno; las dos A<sup>-</sup>, que también podrán estar enlazadas

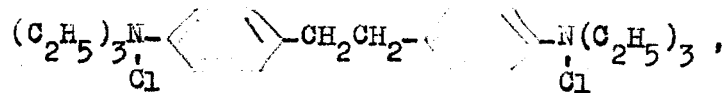
10.



- entre sí, significan aniones, especialmente iones de halógeno, u otros aniones terapéuticamente utilizables, tales como
15. aniones de ácidos alquilosulfúricos, por ejemplo, del ácido metilosulfúrico; o de ácidos alquilo o arilosulfónicos; o bien el ión de hidroxilo.

Las nuevas sales de la presente invención, muy particularmente el cloruro amónico bibencileno-(4,4')-bis-tri-etílico, de la fórmula

20.

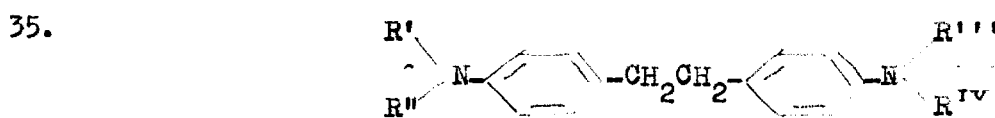


- se distinguen por un fuerte efecto a modo de "curare" y han de ser empleadas como medicamentos. No producen efectos secundarios indeseables, tales como hipotonía, parálisis respiratoria, espasmos bronquiales y excesiva segregación de saliva, y pueden ser administradas en forma intramuscular, intravenosa u oral. La posibilidad de una administración oral resulta particularmente importante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson para disminuir el temblor muscular.
- 25.

Las nuevas sales cuaternarias de amonio se obtienen según métodos de por sí conocidos para la obtención de aminas cuaternarias.

30.

Así, por ejemplo, se puede tratar una amina de la fórmula



o una de sus sales monocuaternarias, correspondiente a las



sales dicuaternarias de la fórmula I, donde los radicales  $R' - R^{IV}$  ocupan el lugar de hidrógeno o bien <sup>tienen</sup> la significación de los radicales  $R_1 - R_6$  en fórmula I, decimos tratándola con agentes cuaternizadores, capaces de introducir el radical necesario para completar el compuesto deseado de la fórmula I.

40. Sirven especialmente como agentes cuaternizadores, ésteres reactivos de alcoholes de la fórmula  $R - OH$ , donde R representa el radical necesario para completar el compuesto deseado de la fórmula I, por ejemplo halogenuros alquílicos, tales como cloruro, bromuro o yoduro metílico o etílico; asimismo sulfatos dialquílicos, tales como sulfato dimetílico o dietílico; ésteres alquilo o arilosulfónicos, tales como el éster metílico del ácido p-toluolsulfónico.

45. En este caso se eligen las materias primas con preferencia de tal modo, para que en ellas tengan  $R' - R^{IV}$  la significación antes mencionada de  $R_1 - R_4$ , y R la significación antes citada de  $R_5 - R_6$ .

50. Dicha reacción se realiza ventajosamente en presencia de disolventes, tales como alcohol o acetona y/o agentes de condensación, tales como hidróxido o carbonato sódico.

55. Las sales cuaternarias de amonio podrán ser transformadas, de una manera usual, en otras sales cuaternarias, o bien en sus hidróxidos cuaternarios de amonio, por ejemplo mediante reacción de los halogenuros con óxido de plata, mediante reacción de los sulfatos con hidróxido de bario, o por medio de tratamiento de las sales cuaternarias con compensadores de aniones; asimismo mediante reacción de los yoduros cuaternarios

60.



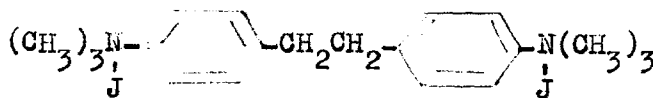
65. con bromuro o cloruro de plata. De las bases así obtenidas se pueden preparar, mediante reacción con ácidos, las sales cuaternarias de ácidos inorgánicos u orgánicos.

Las materias primas, con tal que no se describan en la Literatura podrán obtenerse según métodos de por sí conocidos.

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

75. EJEMPLO 1.

25 partes en peso de 4,4'-diamino-bibencilo, se hierven durante 6 horas al reflujo, en 300 partes vol. de etanol, con 33 partes en peso de hidróxido sódico y 85 partes en peso de yoduro metílico. Cristalizará lentamente el yoduro amónico bibencileno-(4,4')-bis-trimetílico, de la fórmula



que, después de aspirar y recrystalizar en agua caliente, funde a 235-240º C., descomponiéndose.

Con objeto de transformar el yoduro así obtenido en el cloruro correspondiente, se agita 1 parte en peso de yoduro amónico bibencileno-(4,4')-bis-trimetílico con cloruro de plata húmedo, recién preparado (obtenido mediante reacción de nitrato de plata con ácido clorhídrico), durante una media hora. A continuación se elimina el halogenuro de plata, se



RE MAT 20464

90. evapora la solución acuosa hasta secarla y se recrystaliza el residuo en etanol. El cloruro amónico bibencileno-(4,4')-bis-trimetílico funde a 235º C. descomponiéndose.

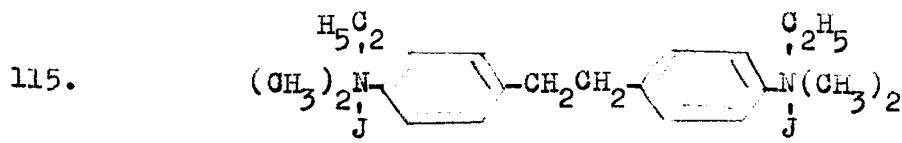
EJEMPLO 2.

95. 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo, (que funde a 152-156º C. en etanol, obtenido ,por ejemplo, a partir de 10 partes en peso de yoduro amónico bibencileno-(4,4')-bis-trimetílico, mediante calentamiento durante media hora hasta 250º C., a una presión de 15 mm. de mercurio, extracción con benzol , subsiguiente extracción del extracto benzólico

100. con ácido clorhídrico acuoso y ajustar alcalino mediante amoniaco) se calienta en solución alcohólica con yoduro metílico. El yoduro amónico bibencileno-(4,4')-bis-trimetílico así obtenido es idéntico con el producto descrito en el ejemplo 1.

105. EJEMPLO 3.

5 partes en peso de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo, se hierven durante la noche al reflujo, en 50 partes vol. de una mezcla de etanol-benzol-(10:1), con 6 partes vol. de yoduro etílico. A continuación se adiciona éster etílico acético con objeto de completar la cristalización de la sal cuaternaria, y se filtran los cristales así obtenidos. Una vez recrystalizado en etanol al 95%, el yoduro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-etilo-amónico) de la fórmula

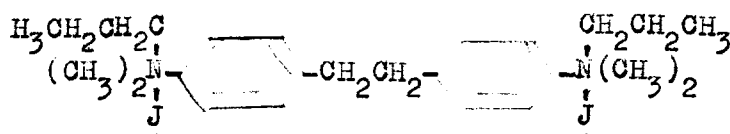




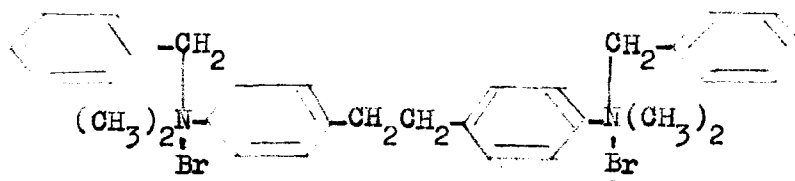
2512-464

funde a 213-217° C., descomponiéndose.

Si se hace reaccionar, en forma análoga, 4,4'-bis-(dimetilo-amino)-bibencilo con 6 partes vol. de yoduro propílico, o bien con 4'4 partes vol. de bromuro bencílico, se obtiene el yoduro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-propilo-amónico), de la fórmula



que funde a 193-197° C., descomponiéndose, respectivamente el bromuro bibencilideno-(4,4')-bis-(dimetilo-bencilo-amónico), de la fórmula



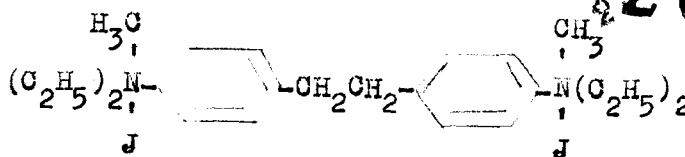
que funde a 150-153° C., descomponiéndose.

130. De una manera análoga se obtiene, mediante reacción de 4,4'-bis-( dietilamino)-bibencilo (funde a 80-83° C., en metanol; obtenido mediante ebullición al reflujo de 20 partes en peso de 4,4'-diamino-bibencilo con 31 partes vol. de yoduro etílico y 15'2 partes en peso de hidróxido sódico en 300 partes vol. de etanol , concentración de la mezcla de reacción a un reducido volúmen, separación del yoduro sódico así formado y precipitación con agua de un aceite que cristaliza al reposar), con yoduro metílico o bromuro bencílico, el yoduro bibencileno-(4,4')-bis-(dietilo-metilo-amónico), de la fórmula



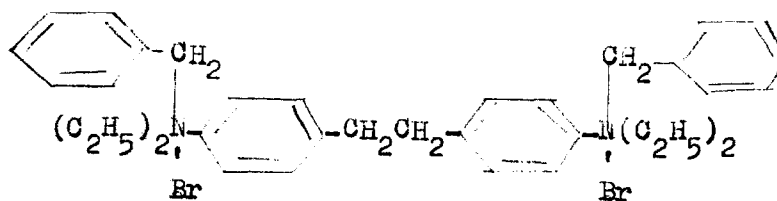
2009464

140.



que funde a 225-230<sup>o</sup> C., descomponiéndose, respectivamente el bromuro bibencileno-(4,4')-bis-(diétilo-bencilo-amónico), de la fórmula

145.



que funde a 235-241<sup>o</sup> C., descomponiéndose.

150.

EJEMPLO 4.

20 partes en peso de 4,4'-diamino-bibencilo se hierven durante 12 horas al reflujo, en 300 partes vol. de etanol, con 20 partes en peso de hidróxido <sup>sódico</sup> /y 60 partes vol. de yoduro etílico. A continuación se concentra la mezcla de reacción a un

155.

reducido volumen, se filtra el yoduro sódico cristalizado, se agrega agua al producto de filtración y se agita el material precipitado, similar al caucho, con unas 100 partes en peso de cloruro de plata recién preparada, en 500 partes vol. de agua. Después se separan por filtración las sales de plata y se evapora la solución

160.

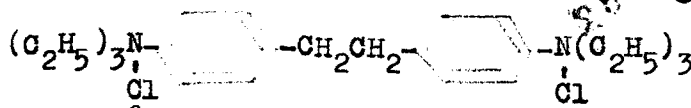
acuosa en el vacío, hasta secarla. El residuo sólido se extrae con una cantidad lo más reducida posible de alcohol caliente, y luego se separan posibles restos de cloruro sódico. A la solución alcohólica se agrega después éster etílico acético, hasta turbarla; se filtra después de refrigerar, el cloruro bibencileno-(4,4')-bis-

165.

(triétilamónico) cristalizado, de la fórmula



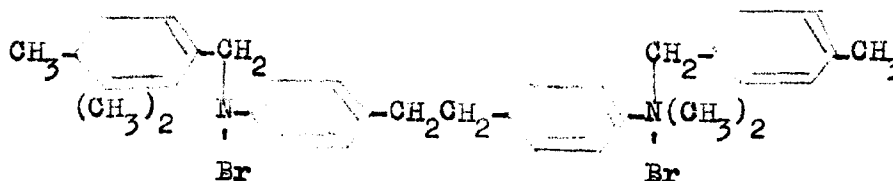
209464



que funde a 216-221° C., descomponiéndose.

EJEMPLO 5.

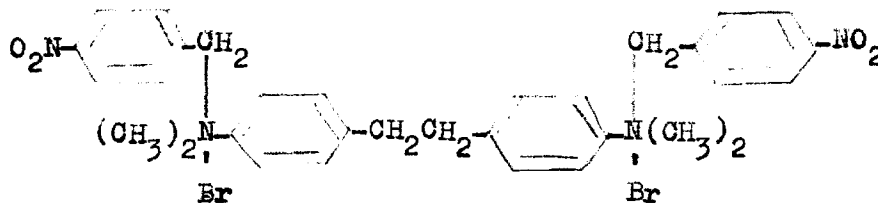
170. 5 partes en peso de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo y 6'9 partes en peso de bromuro p-metilo-bencilico, se hierven en 20 partes vol. de acetona durante una media hora al reflujo. Así se separa un aceite que podrá cristalizarse en una mezcla de etanol-éster etílico acético. De esta manera se obtiene el bromuro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-p-metilo-bencilo-amónico) 175. de la fórmula



que funde a 194-198° C., descomponiéndose.

180. EJEMPLO 6.

185. 5 partes en peso de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo y 8'1 partes en peso de bromuro p-nitro-bencilico en 20 partes vol. de acetona seca, se dejan reposar durante la noche a la temperatura del ambiente. El bromuro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-p-nitrobencilo-amónico), de la fórmula





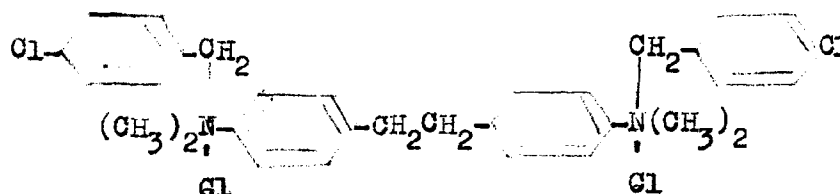
209404

190. permite cristalizarlo mediante adición de etanol-éster etílico acético. Funde a 140-143° C., descomponiéndose.

EJEMPLO 7.

195. 5 partes en peso de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo y 6 partes en peso de cloruro p-cloro-bencilico, se hierven durante 5 minutos al reflujo en 25 partes vol. de etanol. Después se agrega éster etílico acético hasta que la solución se ponga turbia, se separa la pequeña cantidad de resina que se forma y se obtiene, mediante prolongado reposo, el cloruro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-p-clorobencilo-amónico) cristalino, de la fórmula

200.



que funde a 123-126° C.

205. Sustituyendo el cloruro p-cloro-bencilico de este ejemplo, por 5.05 partes vol. de bromuro m-metilo-bencilico, procediendo en lo demás según descripción, se obtiene el bromuro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-m-metilobencilo-amónico) que funde a 143-146° C.

EJEMPLO 8.

210. 2 partes en peso de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo se hierven durante 5 minutos al reflujo, junto con 3 partes en peso de bromuro p-metoxi-bencilico en 25 partes vol. de etanol; a continuación se adiciona ester etílico acético, precipitándose un producto aceitoso que se disuelve/ en etanol, volviendo a precipitar con éster etílico acético. El bromuro bibencileno-

215.



(4,4')-bis-(dimetilo-p-metoxibencilo-amónico) así obtenido se seca después en el vacío. Disolviendo en agua y adicionando una solución acuosa de ácido picrilosulfónico, se obtiene el dipicrilosulfonato que funde a 170° C., descomponiéndose.

220. EJEMPLO 9.

2 partes en peso de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo y 1'4 partes vol. de sulfato dimetílico en 25 partes vol. de etanol, se deja reposar durante 12 horas a la temperatura del ambiente; después se agrega lentamente éster etílico acético, formándose en forma de polvo el metosulfato bibencileno-(4,4')-bis-(trimetiloamónico) que funde a 225-230° C., descomponiéndose.

225.

Sustituyendo el sulfato dimetílico por 2'8 partes en peso de éster propílico del ácido p-toluolsulfónico, procediendo en lo demás como antes, se obtiene el p-toluolsulfonato bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-propilo-amónico) que funde a 185-188° C., descomponiéndose.

230.

EJEMPLO 10.

2 partes en peso de cloruro metílico se adicionan, a gotas, en el transcurso de una media hora a una solución, hirviendo al reflujo, de 4,4'-bis-(dimetilamino)-bibencilo en 10 partes vol. de butanol. Agregando éster etílico acético, se puede obtener, en forma cristalina y pura, el cloruro bibencileno-(4,4')-bis-(trimetilo-amónico), que resulta ser idéntico con el producto descrito en el ejemplo 1.

235.

240.

EJEMPLO 11.

A una solución etanólica de 4,4'-bis-(bencilamino)-

209464

- 11 -



245. bibencilo, (obtenida mediante hidrogenación de una mezcla compuesta de 10 partes en peso de 4,4'-diamino-bibencilo y 9'5 partes vol. de benzaldehido en 100 partes vol. de etanol, sobre 0'1 partes en peso de un catalizador de óxido de platino, con 3'4 atm. sobrepresión de hidrógeno y eliminación del catalizador), se agregan 17'5 partes vol. de yoduro metílico y 3'8 partes en peso de hidróxido sódico, hirviendo la mezcla de reacción durante 2 horas al reflujo y dejando enfriar. De esta manera se obtiene el yoduro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-bencilo-amónico) que funde a 189-191° C., descomponiéndose.

EJEMPLO 12.

255. Se hierven al reflujo 10 partes en peso de 4,4'-bis-(propilamino)-bibencilo con 12'6 partes vol. de yoduro metílico y 2'7 partes en peso de hidróxido sódico en 50 partes vol. de etanol. Después de enfriar se obtiene en forma cristalina el yoduro bibencileno-(4,4')-bis-(dimetilo-propilamónico), que resulta ser idéntico con el producto descrito en el ejemplo 3.

260. La materia prima empleada en este ejemplo puede obtenerse de la siguiente manera:

265. Se mezclan bien removiendo 10 partes en peso de 4,4'-diamino-bibencilo, 8'6 partes vol. de bromuro propílico y 20 partes en peso de carbonato sódico anhidro, finamente pulverizado, hirviendo todo al reflujo durante 12 horas en 100 partes vol. de butanol. Después se filtra separando las sales inorgánicas, se elimina el butanol mediante evaporación y extrae la mezcla de reacción con 100 partes vol. de éter y 10 partes vol. de lejía de sosa cáustica 10 veces normal. Luego se separa



25 MAY 1954

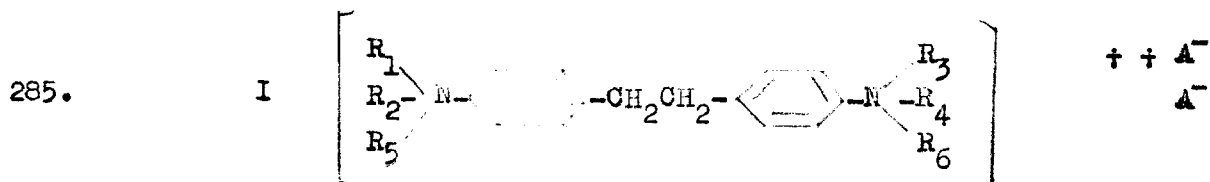
270. el éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora la solución hasta secarla. El 4,4'-bis-(propilamino)-bibencilo obtenido como residuo, puede recrystalizarse en etanol.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del

275. 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, siendo lo que constituye su esencia y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES CUATERNARIAS DE AMONIO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de sales cuaternarias de amonio de la fórmula



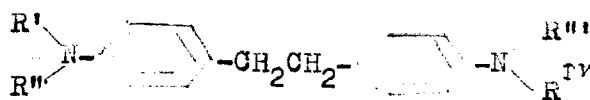
290. caracterizándose porque en dicha fórmula representan R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> radicales de alquilo con 1 - 3 átomos de carbono; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> ocupan el lugar de radicales de metilo, etilo o aralquilo, (con preferencia el radical bencilico que tambien podrá estar sustituido por radicales de alquilo o alcoxi, o bien por átomos de halógeno); y las dos A<sup>-</sup> (que tambien podrán estar enlazadas entre sí) significan aniones, y porque se obtienen según métodos de por sí conocidos para la obtención de aminas cuaternarias.

295. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª,



209464

caracterizándose porque se trata una amina de la fórmula

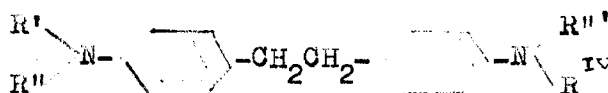


300. o una de sus sales monocuaternarias, correspondiente a las sales dicuaternarias de la fórmula I, donde los radicales  $R^I - R^{IV}$  ocupan el lugar de hidrógeno o bien tienen la significación de los radicales  $R_1 - R_6$  en fórmula I,

decimos tratándola con agentes cuaternizadores, capaces de introducir el radical necesario para completar el compuesto deseado de la fórmula I.

32.- Procedimiento, según reivindicación 2ª, caracterizándose porque se pone en reacción una amina de la fórmula

310.

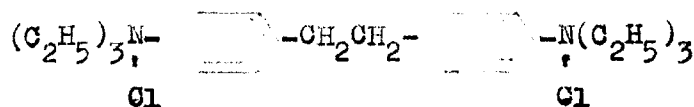


o una de sus sales monocuaternarias, donde  $R^I - R^{IV}$  tienen la significación citada en la reivindicación 1ª, de  $R_1 - R_4$ , con un éster reactivo de un alcohol de la fórmula  $R - \text{OH}$ , donde

315. R tiene la dignificación de  $R_5$  indicada en la reivindicación 1ª.

42.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se obtiene el cloruro bibencileno-(4,4')-bis-(trietilamónico) de la fórmula

320.





209404

52.- Procedimiento para la obtención de sales cuaternarias de amonio; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

C I B A, Société Anonyme.

Madrid GOMEZ GONZALEZ MODESTO