



223953

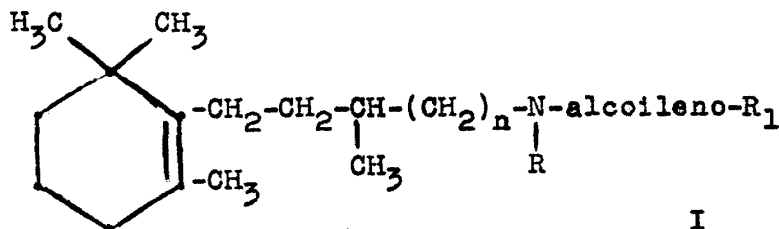
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINAS TERAPEUTICAMENTE ACTIVAS, Y DE SALES DE LAS MISMAS", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas aminos, terap ticamente activas, que responden a la fórmula general



en la cual representan

5. n el número 0 o 1,



223953

R hidrógeno, o un grupo alcoílo o acilo, y
R₁ un grupo amino terciario,
y de sales de estas aminas.

- En la fórmula I, el término "alcoileno" designa radicales hidrocarbonados alifáticos bivalentes de cadena rectilínea o ramificada. Los radicales alcoílo representados por el símbolo R son, de preferencia, radicales alcoílo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, etc. El radical acilo representado por el símbolo R, puede ser un radical acetilo, propionilo, benzóilo, difenilacetilo, etc. Los grupos amino terciarios representados por el símbolo R₁, pueden ser radicales dialcoilamino, tales como el radical dimetilamino, o radicales heterocíclicos monocíclicos saturados básicos, de 5 o 6 eslabones, tales como los radicales piperidino, morfolino, pirrolidino, etc.

- La presente invención tiene igualmente por objeto la preparación de sales de las aminas de fórmula general I. Se trata, por ejemplo, de sales con ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, etc., con ácidos orgánicos, tales como los ácidos oxálico, cítrico, acético, láctico, tartárico, bencen-sulfónico, etc, y con agentes cuaternizadores, tales como halogenuros de alcoílo, por ejemplo, bromuro de metilo, yoduro de etilo, cloruro de n-butilo, sulfatos dialcoílicos, por ejemplo, sulfato de dimetilo, y halogenuros de aralcoílo, por ejemplo bromuro de bencilo, etc.

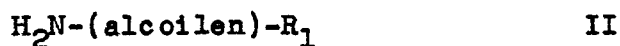
- Los productos obtenidos según la presente invención presentan una notable eficacia contra protozoarios, tales como *Trichomonas vaginalis*, y contra los hongos patógenos tales como *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporon lanosum*.

223 953



Además, las sales de amonio bis-cuaternarias particularmente, pueden ser utilizadas como antihelmínticos, por ejemplo en el tratamiento de infecciones provocadas por *Syphacia obvelata*. Las sales de amonio bis-cuaternarias ejercen, además, un efecto atenuador de la transmisión de la excitación nerviosa por los ganglios, pudiendo, por consiguiente, ser utilizadas como agentes de bloqueo de los ganglios.

El procedimiento según la presente invención, para la preparación de las aminas terapéuticamente activas que responden a la fórmula I, y de sus sales, respectivamente, consiste en hacer reaccionar beta-ionona, o 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)-2-metil-buten-(2)-al-(1) con un compuesto que responde a la fórmula general



en la cual R_1 representa un grupo amino terciario, llevando a cabo la reacción en presencia de un agente reductor y siendo la amina obtenida, eventualmente, acilada o alcoolada y/o convertida en una sal normal, o en una sal cuaternaria.

Como agente reductor se utiliza, de preferencia, hidrógeno catalíticamente activado. La alcoolación de las aminas obtenidas como productos reaccionales inmediatos, puede ser efectuada por reducción de los N-acilderivados correspondientes con ayuda de hidruro de litio-aluminio. Los N-acilderivados, por su parte, pueden ser obtenidos haciendo reaccionar la amina obtenida con un anhídrido o un cloruro de ácido orgánico. La metilación de las aminas obtenidas puede efectuarse, asimismo, por ejemplo, haciendo actuar sobre estas aminas una mezcla de formaldehído y de ácido fórmico.



Los siguientes ejemplos ilustrarán la presente invención, si bien sin limitarla.

E J E M P L O 1.

5. Se disuelve 155 g (0.8 mol) de beta-ionona y 214 g (1.84 mol) de beta-dietilaminoetilamina en 400 cc de alcohol etílico y se somete la solución a una hidrogenación en presencia de níquel Raney (catalizador) a una temperatura de 60°C y a una presión de 105 kg/cm². Después de la eliminación del catalizador por filtración y del alcohol por destilación,
10. se somete el aceite residual a una destilación fraccionada al vacío, para obtener la N²,N²-dietil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-propil)-etilendiamina que presenta un punto de ebullición de 133°C/0.4 mm, $n_D^{28} = 1.4723$.
15. Se disuelve 50 g (0.17 mol) de la diamina así obtenida, en 32.5 cc (0.6 mol) de ácido fórmico al 90% y 16.2 cc (0.19 mol) de formaldehído al 35%. Se calienta la solución obtenida, bajo agitación, durante 3 horas a ebullición al reflujo. Seguidamente se concentra la solución al vacío de una bomba de agua. Se alcaliniza fuertemente el residuo siruposo, adicionando al mismo, hidróxido potásico al 15%, y seguidamente se extrae la mezcla mediante éter. El extracto etéreo es lavado con agua y secado sobre carbonato potásico.
20. Después de la eliminación por destilación del éter, se somete el aceite residual a una destilación fraccionada, para obtener la N²,N²-dietil-N¹-metil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-propil)-etilendiamina que presenta un punto de ebullición de 135°C/0.3 mm, $n_D^{23} = 1.4758$.

E J E M P L O 2.

30. Se disuelve 10 g (0.032 mol) de N²,N²-dietil-N¹-me-



223853

- til-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-propil)-etilen-diamina (obtenida de la manera descrita en el ejemplo 1) en 100 cc de acetona que contiene 40% en peso de bromuro de metilo. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente. Después de 48 horas, los cristales blancos que se han formado, son separados por filtración, lavados con acetona y secados. De este modo se obtiene el dimetobromuro de N²,N²-dietil-N¹-metil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-propil)-etilendiamina que presenta, después de recristalización en acetonitrilo y éter, un punto de fusión de 195-196°C (con descomposición).

E J E M P L O 3.

- Se calienta al reflujo durante 3 horas una solución de 11.8 g (0.04 mol) de N²,N²-dietil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-propil)-etilendiamina (obtenida del modo descrito en el párrafo 1 del ejemplo 1) y 9.5 g (0.041 mol) de cloruro de difenilacetilo en 200 cc de benceno anhidro. Después de la eliminación del benceno por destilación, se alcaliniza la masa residual de consistencia a modo de caucho, con ayuda de carbonato sódico acuoso, y se extrae la mezcla mediante éter. El extracto etéreo es lavado en agua, secado sobre sulfato sódico y librado del éter por destilación. El aceite residual que comprende la N²,N²-dietil-N¹-difenilacetil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-propil)-etilendiamina, es disuelto en 100 cc de acetona que contiene 40% en peso de bromuro de metilo. Se deja reposar durante 48 horas la solución obtenida y seguidamente se evapora a sequedad. Se cristaliza la masa residual amarilla a modo de caucho en acetato de etilo y éter de petróleo. El metobromuro de N²,N²-dietil-N¹-difenilacetil-N¹-

223953



-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-etilendiamina así obtenido, presenta un punto de fusión de 144-146°C.

E J E M P L O 4.

5. Se calienta al reflujo durante 3 horas una solución de 11.8 g (0.04 mol) de N²,N²-dietil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-etilendiamina (obtenida de la manera descrita en el ejemplo 1) y 9.5 g (0.041 mol) de cloruro de difenilacetilo en 200 cc de benceno anhidro. Después de la eliminación del benceno por destilación, se alcaliniza la masa residual a modo de caucho con ayuda de carbonato sódico acuoso y se extrae la mezcla mediante éter. El extracto etéreo es lavado con agua, secado sobre sulfato sódico y tratado con ácido bromhídrico gaseoso hasta la obtención de una reacción ácida al papel congo. Después de la eliminación del éter por destilación, el bromhidrato de N²,N²-dietil-N¹-difenil-acetil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-etilendiamina obtenido es cristalizado en etanol y éter. El producto obtenido presenta un punto de fusión de 180-181°C.

E J E M P L O 5.

25. Se suspende 20 g (0.035 mol) de bromhidrato de N²,N²-dietil-N¹-difenilacetil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-etilendiamina (obtenido de la manera descrita en el ejemplo 4) en agua y se adiciona a la suspensión obtenida carbonato sódico en exceso, siendo seguidamente extraída la mezcla mediante éter bajo enérgica agitación. El extracto etéreo es lavado con agua y secado sobre sulfato sódico, siendo seguidamente eliminado el éter por destilación. Se disuelve el aceite residual en 100 cc de



223953

acetonitrilo, se adiciona a la solución 7.6 g (0.035 mol) de bromuro de p-nitrobencilo y se calienta la solución durante 24 horas al reflujo. Se enfría la solución, se elimina las substancias volátiles por destilación y se cristaliza la masa residual a modo de caucho en etanol y éter. Se obtiene así el bromuro N²-p-nitrobencílico de la N²,N²-dietil-N¹-difenilacetil-N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-etilendiamina que presenta un punto de fusión de 127-128°C.

5.

10.

E J E M P L O 6.

Se somete 206 g (1 mol) de 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -2-metilbuten-(2)-al-(1) y 120 g (1.03 mol) de beta-dietilaminoetilamina, disueltos en 400 cc de alcohol etílico, a la hidrogenación en presencia de níquel Raney (catalizador) a 150°C y 105 kg/cm². Después de la eliminación del catalizador por filtración y del alcohol por destilación, se fracciona al vacío el aceite residual para obtener la N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-N²,N²-dietiletilendiamina que presenta un punto de ebullición de 140°C/0.07 mm, $n_D^{25} = 1.4783$.

15.

20.

Tratando una porción del producto así obtenido, con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el correspondiente dioxalato en forma cristalina que presenta, después de recristalización en agua, alcohol metílico y acetona, un punto de fusión de 201-202°C (con descomposición).

25.

E J E M P L O 7.

A una solución de 61.6 g (0.2 mol) de N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-N²,N²-dietiletilendiamina en 26 cc (0.5 mol) de ácido fórmico al 90% se adiciona 19 cc (0.22 mol) de formaldehido al 35%. Se agita

30.



223953

la solución durante 3 horas en un baño de vapor, siendo eliminado el exceso de formaldehído y de ácido fórmico por destilación. Se alcaliniza fuertemente el aceite residual con ayuda de sosa cáustica al 30% y se extrae la mezcla mediante

5. éter. Se lava el extracto etéreo con agua y se seca sobre carbonato potásico, siendo el éter seguidamente eliminado por destilación. El aceite residual es fraccionado al vacío para obtener la N^1 -metil- N^1 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclonexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)- N^2 , N^2 -dietiletilendiamina que
10. presenta un punto de ebullición de $134^{\circ}\text{C}/0.07\text{ mm}$, $n_D^{27} = 1.4770$.

Tratando una porción del producto así obtenido con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxalato correspondiente que presenta, después de recristalización en metanol y acetona, un punto de fusión de 183 - 184°C (con descomposición).

15.

E J E M P L O 8.

Se trata 16 g (0.05 mol) de N^1 -metil- N^1 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclonexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)- N^2 , N^2 -dietiletilendiamina (obtenida de la manera descrita en el ejemplo

20. 7) con 100 cc de acetona que contiene 40% en peso de bromuro de metilo. Se deja reposar la solución durante 48 horas a temperatura ambiente y seguidamente se evapora la misma a sequedad. Se cristaliza la masa residual a modo de caucho en isopropanol y éter para obtener el sesquihidrato del dimetobromuro de N^1 -metil- N^1 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-

25. -(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)- N^2 , N^2 -dietiletilendiamina que funde a 65 - 66°C (con fritado a 61°C).

E J E M P L O 9.

Se añade 2 cucharadas de las de té, de níquel Raney

30. (catalizador) a una solución de 38.4 g (0.2 mol) de beta-io-



203053

5. nona y 23 g (0.2 mol) de 3-dimetilaminopropilamina en 150 cc de etanol. Se somete la mezcla a hidrogenación a 150°C y 105 kg/cm². Después de la eliminación del catalizador por filtración y del etanol por destilación, se fracciona al vacío el aceite residual para obtener la N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-N²,N²-dimetil-1,3-propan-diamina que presenta un punto de ebullición de 120°C/0.1 mm, n_D²⁵ = 1.4743.

10. Tratando una porción del producto así obtenido con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el semihidrato del dioxalato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en etanol al 95% un punto de fusión de 172-173°C (con descomposición).

E J E M P L O 10.

15. Se hace reaccionar 38.4 g (0.2 mol) de beta-ionona con 26 g (0.2 mol) de 3-dietilaminopropilamina del modo descrito en el ejemplo 9, para obtener la N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-N²,N²-dietil-1,3-propandiamina que presenta un punto de ebullición de 122-20. -125°C/0.08 mm, n_D²⁶ = 1.4715.

25. Tratando una porción del producto así obtenido, con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxalato en forma cristalina que presenta, después de recristalización en agua y acetonitrilo, un punto de fusión de 178-179°C (con descomposición).

E J E M P L O 11.

30. Se hace reaccionar 38.4 g (0.2 mol) de beta-ionona con 37.2 g (0.2 mol) de 3-dibutilaminopropilamina del modo descrito en el ejemplo 9, para obtener la N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-N²,N²-dibu-



223 853

til-1,3-propandiamina que presenta un punto de ebullición de 150 a 153°C/0.06 mm, $n_D^{28} = 1.4728$.

5. Tratando una porción del producto así obtenido, con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxa-
lato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en etanol al 95%, un punto de fusión de 161-163°C (con descomposición).

E J E M P L O 12.

10. Se hace reaccionar 38.4 g (0.2 mol) de beta-ionona con 28.4 g (0.2 mol) de N-aminopropil-morfolina, de la manera descrita en el ejemplo 9, para obtener la N-(1 metil-3-
- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-propil)-3-(4-morfolinil)-propilamina que presenta un punto de ebullición de 155-158°C/0.08 mm, $n_D^{26} = 1.4859$.

15. Tratando una porción del producto así obtenido con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxa-
lato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en etanol al 80%, un punto de fusión de 186-187°C (con descomposición).

20. E J E M P L O 13.

25. Se hace reaccionar 41.2 g (0.2 mol) de 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-2-metilbuten-(2)-al-(1) con 23 g (0.2 mol) de 3-dimetilaminopropilamina, de la manera descrita en el ejemplo 9, para obtener la N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-
-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-butil)-N²,N²-dimetil-1,3-
-propandiamina que presenta un punto de ebullición de 130-
-133°C/0.1 mm, $n_D^{26} = 1.4772$.

30. Tratando una porción del producto así obtenido con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxa-
lato correspondiente en forma cristalina, que presenta, des-



100053

pués de recristalización en etanol al 80% y etanol, un punto de fusión de 201-203°C (con descomposición).

E J E M P L O 14.

5. A una solución de 9.1 g (0.03 mol) de N¹-(2-metil-4-
- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclonexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -butil)-N²,N²-dimetil-
-1,3-propandiamina (obtenida de la manera descrita en el ejem-
plo 13) en 6 cc (0.1 mol) de ácido fórmico al 90%, se adicio-
na 3 cc (0.034 mol) de formaldehído al 35%. Se agita la so-
lución durante 3 horas en un baño de vapor y se elimina el
10. exceso de formaldehído y de ácido fórmico por destilación.
Se alcaliniza fuertemente el aceite residual con ayuda de
sosa cáustica al 30% y se extrae la mezcla mediante éter. Se
lava el extracto etéreo con agua y se seca sobre carbonato
15. potásico, siendo seguidamente eliminado el éter por destila-
ción. El aceite residual que comprende la N¹-metil-N¹-(2-me-
til-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -butil)-N²,N²-
-dimetil-1,3-propandiamina, de punto de ebullición 127-129°C/
/0.3 mm es tratado con una solución acetónica de ácido oxá-
lico. El dioxalato, así obtenido, presenta después de recris-
20. talización en metanol, un punto de fusión de 190-191°C (con
descomposición).

E J E M P L O 15.

25. Se hace reaccionar 41.2 g (0.2 mol) de 4- $\sqrt{2}$,6,6-trime-
til-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -2-metilbuten-(2)-al-(1) con 26 g
(0.2 mol) de 3-dietilaminopropilamina, de la manera descrita
en el ejemplo 9 para obtener la N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trime-
til-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -butil)-N²,N²-dietil-1,3-propandi-
amina que presenta un punto de ebullición de 145-147°C/0.1
mm, $n_D^{26} = 1.4778$.

30. Tratando el producto así obtenido, con una solución



223953

acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxalato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en etanol al 80% y etanol, un punto de fusión de 182-183°C (con descomposición).

5. E J E M P L O 16.

Se hace reaccionar 9.7 g (0.3 mol) de N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) γ -butil)-N²,N²-diethyl-1,3-propandiamina (obtenida según el ejemplo 15) con 6 cc (0.1 mol) de ácido fórmico al 90% y 3 cc (0.034 mol) de formaldehído al 35%, de la manera descrita en el ejemplo 14, para obtener el dioxalato de N¹-metil-N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) γ -butil)-N²,N²-diethyl-1,3-propandiamina que presenta, después de recristalización en agua y etanol, un punto de fusión de 198-199°C (con descomposición).

15. E J E M P L O 17.

Se hace reaccionar 41.2 g (0.2 mol) de 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) γ -2-metilbuten-(2)-al-(1) con 37.2 g (0.2 mol) de 3-dibutilaminopropilamina de la manera descrita en el ejemplo 9, para obtener la N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6,6,-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) γ -butil)-N²,N²-dibutil-1,3-propandiamina que presenta un punto de ebullición de 155-158°C/0.06 mm, n_D²⁸ = 1.4758.

Tratando una porción del producto así obtenido con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxalato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en etanol al 60%, un punto de fusión de 187-188°C (con descomposición).

25. E J E M P L O 18.

Se hace reaccionar 41.2 g (0.2 mol) de 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) γ -2-metilbuten-(2)-al-(1) con 31.2 g



223953

(0.2 mol) de 5-dietilamino-2-aminopentano, de la manera descrita en el ejemplo 9, para obtener la N^1, N^1 -dietil-4-metil- N^2 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-1,4-butandiamina que presenta un punto de ebullición de 142°C/0.07 mm, $n_D^{25} = 1.4783$.

5. Tratando una porción del producto, así obtenido, con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxalato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en etanol al 95% un punto de fusión de 168-170°C (con descomposición).

E J E M P L O 19.

15. Se hace reaccionar 10.3 g (0.03 mol) de N^1, N^1 -dietil-4-metil- N^2 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-1,4-butandiamina (obtenida según el ejemplo 18) con 6 cc (0.1 mol) de ácido fórmico al 90% y 3 cc (0.034 mol) de formaldehido al 35% de la manera descrita en el ejemplo 14, para obtener el dioxalato de N^1, N^1 -dietil- N^2 -metil- N^2 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-1,4-pentandiamina que presenta, después de recristalización en etanol y acetona, un punto de fusión de 138-140°C.

E J E M P L O 20.

25. Se hace reaccionar 41.2 g (0.2 mol) de 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -2-metilbuten-(2)-al-(1) con 28.4 g (0.2 mol) de N-aminopropil-morfolina, de la manera descrita en el ejemplo 9, para obtener la N-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-3-(4-morfolinil)-propilamina que presenta un punto de fusión de 157-160°C, $n_D^{25} = 1.4877$.

30. Tratando una porción del producto así obtenido, con una solución acetónica de ácido oxálico, se obtiene el dioxalato



lato correspondiente en forma cristalina que presenta, después de recristalización en metanol, un punto de fusión de 171-173°C (con descomposición).

E J E M P L O 21.

5. Se hace reaccionar 10 g (0.03 mol) de N-(2-metil-4-
- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-butil)-3-(4-morfoli-
nil)-propilamina (obtenida de la manera descrita en el ejem-
plo 20) con 6 cc (0.1 mol) de ácido fórmico al 90% y 3 cc
(0.034 mol) de formaldehído al 35% de la manera descrita en
10. el ejemplo 14, para obtener el dioxalato de N-metil-N-(2-me-
til-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-butil)-3-(4-
-morfolinil)-propilamina que presenta un punto de fusión de
197-198°C (con descomposición), después de recristalización
en etanol al 80%.

15. E J E M P L O 22.

- Se suspende 40 g (0.082 mol) de dioxalato de N¹-me-
til-N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)]-bu-
til)-N²,N²-dimetil-1,3-propandiamina (cuya preparación está
descrita en el ejemplo 14) en agua, se adiciona a la suspen-
sión carbonato sódico en exceso y se extrae la mezcla median-
te éter, bajo enérgica agitación. Se lava el extracto etéreo
con agua y se seca el mismo sobre sulfato sódico, siendo se-
guidamente eliminado el éter por destilación. Se disuelve el
aceite residual en 15 cc de acetona, y se añade a la solución
25. 250 cc de acetona que contiene 40% en peso de bromuro de me-
tilo. La solución obtenida es agitada durante 18 horas a tem-
peratura ambiente. Los cristales que se han formado son se-
parados por filtración y recristalizados en acetonitrilo. El
bis(metobromuro) de N¹-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-
30. -(1)-il-(1)]-butil)-N¹,N²,N²-trimetil-1,3-propandiamina así

203053



obtenido, presenta un punto de fusión de 219-220°C (en bloque previamente calentado a 180°C, a razón de 3°C por minuto), con descomposición.

E J E M P L O 23.

5. Se hace reaccionar 43.9 g (0.16 mol) de N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -propil)-N²,N²-dimetil-1,3-propandiamina (cuya preparación está descrita en el ejemplo 9) con 31.2 cc (0.52 mol) de ácido fórmico al 90% y 16 cc (0.18 mol) de formaldehído al 35%, de la manera descrita en el ejemplo 14, para obtener el dioxalato de N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -propil)-N¹,N²,N²-trimetil-1,3-propandiamina que presenta, después de cristalización en etanol al 80%, un punto de fusión de 226-227°C (con descomposición).

15. E J E M P L O 24.

- Se hace reaccionar 31.5 g (0.107 mol) de N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -propil)-N¹,N²,N²-trimetil-1,3-propandiamina con bromuro de metilo en exceso en acetona, de la manera descrita en el ejemplo 22, para obtener el monohidrato del bis(metobromuro) de N¹-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -propil)-N¹,N²,N²-trimetil-1,3-propandiamina que presenta, después de recristalización en acetonitrilo, un punto de fusión de 202-204°C (con descomposición).

25. E J E M P L O 25.

- Se hace reaccionar 26.2 g (0.081 mol) de N-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)) $\sqrt{7}$ -propil)-3-(4-morfolinil)-propilamina (cuya preparación está descrita en el ejemplo 12) con 16.2 cc (0.27 mol) de ácido fórmico al 90% y 30. 8.1 cc (0.92 mol) de formaldehído al 35% de la manera des-



23953

crita en el ejemplo 14, para obtener el dioxalato de N-metil-N-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-3-(4-morfolinil)-propilamina que presenta, después de cristalización en etanol al 80% un punto de fusión de 193-194°C (con descomposición).

5.

E J E M P L O 26.

Se hace reaccionar 10 g (0.03 mol) de N-metil-N-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-3-(4-morfolinil)-propilamina con bromuro de metilo en exceso, en acetona, de la manera descrita en el ejemplo 22, para obtener el sesquihidrato del bis(metobromuro) de N-metil-N-(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)-3-(4-morfolinil)-propilamina que presenta, después de recristalización en etanol al 95%, nitrometano y éter, un punto de fusión de 213-215°C (con descomposición).

10.

15.

E J E M P L O 27.

Se hace reaccionar 15 g (0.042 mol) de N-metil-N-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-3-(4-morfolinil)-propilamina con bromuro de metilo en exceso, en acetona, del modo descrito en el ejemplo 22, para obtener el bis(metobromuro) de N-metil-N-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-3-(4-morfolinil)-propilamina que presenta después de recristalización en nitrometano y éter, un punto de fusión de 206-208°C (con descomposición).

20.

25.

E J E M P L O 28.

A una solución de 10 g (0.027 mol) de N¹,N¹-diethyl-N²-metil-N²-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-1,4-pentadiamina en 100 cc de acetona, se adiciona 14 g (0.14 mol) de yoduro de metilo. Se deja reposar la solución durante 3 días a temperatura ambiente y seguida-

30.

223953



5. mente se la concentra a un volumen pequeño. Se cristaliza el aceite residual en etanol para obtener el bis(metoxoduro) de N¹,N¹-diethyl-N²-metil-N²-(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -butil)-1,4-propandiamina que presenta un punto de fusión de 138-140°C.

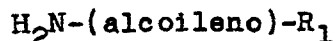
10. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

15. Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense serial N° 454 827, del 8 de Septiembre de 1954.

20. 1. Procedimiento para la preparación de aminas terapéuticamente activas, y de sales de estas aminas, caracterizado porque se hace reaccionar beta-ionona o 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -2-metil-buten-(2)-al-(1) con un compuesto de fórmula general



en la cual R₁ representa un grupo amino terciario, siendo llevada a cabo la reacción en presencia de un agente reductor y la amina obtenida es, eventualmente, acilada o alcoi-



223953

lada, y/o transformada en una sal normal o en una sal cuaternaria.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor es hidrógeno catalíticamente activado.
5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la metilación de la amina obtenida se lleva a cabo haciendo actuar sobre ésta una mezcla de formaldehído y de ácido fórmico.
10. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la acilación de la amina obtenida se efectúa haciendo actuar sobre ésta un cloruro o un anhídrido de ácido orgánico.
15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la alcoilación de la amina obtenida se efectúa acilando ésta con ayuda de un halogenuro o de un anhídrido de ácido orgánico y reduciendo seguidamente el intermedio acilado con ayuda de hidruro de litio-aluminio.
20. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-2-metil-buten-(2)-al-(1) con 3-dimetilaminopropilamina en presencia de hidrógeno catalíticamente activado y porque se trata la N^1 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-butyl)- N^2,N^2 -dimetil-1,3-propandiamina resultante, con una mezcla de ácido fórmico y de formaldehído. Siendo el producto metilado convertido seguidamente en bis(metobromuro) de N^1 -(2-metil-4- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1)7-butyl)- N^1,N^2,N^2 -trimetil-1,3-propandiamina con ayuda de bromuro de metilo.
30. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-



223953

5. terizado porque se hace reaccionar beta-ionona con 3-dimetilaminopropilamina en presencia de hidrógeno catalíticamente activado, y porque se trata la N^1 -(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)- N^2, N^2 -dimetil-1,3-propan-diamina con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído, siendo transformado el producto metilado obtenido, seguidamente, en bis(metobromuro) de N^1 -(1-metil-3- $\sqrt{2}$,6,6-trimetil-ciclohexen-(1)-il-(1) $\sqrt{7}$ -propil)- N^1, N^2, N^2 -trimetil-1,3-propan-diamina con ayuda de bromuro de metilo.

10. 8. Procedimiento para la preparación de aminas terapéuticamente activas, y de sales de las mismas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de diecinueve hojas, foliadas y escritas a maquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 7 de Septiembre de 1955.

F. Hoffmann-La Roche & Cie. Société Anonyme

P.a.

JAIMESERN