



MA LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

180150

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

que se acompaña

a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION, por VEINTE ANOS en España,

a favor de

ABBOTT LABORATORIES, residentes en NORTH CHICAGO (Illinois
EE.UU.), 14th Street and Sheridan Road,

por

"MEJORAS EN O RELACIONADAS CON COMPUESTOS FARMACEUTICOS
Y ESPECIALMENTE CIERTOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS INCIU-
YENDO EL ANILLO TIOFENICO"

(Con prioridad de la solicitud norteamericana de 25 de
septiembre de 1.947, n° Ser. 776.155).-

-0-0-0-0-0-0-



El presente invento es en parte una continuación de la solicitud depositada con el n° 179.850 el 23 de septiembre de 1.947. Se refiere a nuevas composiciones de materias, y en particular a ciertos compuestos heterocíclicos, incluyendo el anillo tiofénico.

A pesar de que un químico hábil, conociendo ciertas propiedades físicas y el comportamiento de una sustancia con respecto a diversos reactivos químicos, puede predecir con cierta exactitud las correspondientes propiedades físicas y la reactividad química probable de determinadas sustancias, como son los homólogos, relacionadas con el compuesto conocido, no es por lo general posible, aun para un operario experto, predecir la actividad fisiológica de los compuestos químicos. Ciertas vitaminas, por ejemplo, son altamente específicas en la actividad fisiológica, y los cambios en la estructura molecular que producen poca diferencia en las propiedades físicas o en la actividad química, dan origen a diferencias extremas en la actividad fisiológica. En la vitamina B₁, cuando se reemplaza el grupo amino de la mitad amino-pirimidina por un grupo hidroxilo, se destruye la actividad fisiológica característica; la dihidro-vitamina B₁ es inactiva a pesar de que la dihidro-cocarboxilasa es activa. Cuando en la vitamina B₁ se cambia el grupo metílico, que ocupa la posición 2 en la mitad pirimidina, a la posición 6 el segundo compuesto posee únicamente una pequeña fracción de la actividad del primero. La vitamina B₂, riboflavina, al aquilatarse en la posición 3, pierde completamente su actividad característica. La vitamina B₆ benzoato es inactiva aunque el di- y el tri-acetato de la vitamina son plenamente activos; el metil-éter de la vitamina posee sólo 1/500 de la actividad de la vitamina. El ácido pantoténico dextrógiro es plenamente activo; el isómero leró-



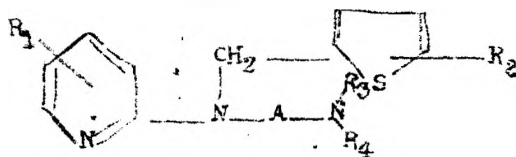
giro es inactivo. El acetato, benzoato y el difosfato del ácido pantoténico son inactivos; el ácido dehidro-ascórbico es plenamente activo.

El tiofeno análogo del Demerol, también llamado Dolantina, es menos activo que el producto original, y hay otros casos en que los derivados tiofénicos han resultado ser menos activos que el correspondiente compuesto benzoico.

Los compuestos novedosos obtenidos de acuerdo con el procedimiento objeto de la presente invención, son útiles de diversas maneras. Por ejemplo, son generalmente útiles como productos químicos intermedios, habiéndose encontrado que son capaces de producir varios efectos fisiológicos.

Entre los efectos conocidos hasta ahora para varios de estos compuestos, se encuentra la propiedad de combatir los síntomas de la actividad histamínica, incluyendo urticaria, asma, fiebre del heno y otras alergias, lo cual se cumple por administración oral, intravenosa, intramuscular, tópica o de otra manera.

La presente invención comprende un método de preparar nuevo, compuesto de la fórmula:



donde R_1 y R_2 son hidrógeno o un grupo alquil conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive. R_3 puede ser también cloro, bromo o yodo. A es un grupo hidro-carbónico conteniendo de dos a once átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son grupos de hidrógeno, alquil y aralquil, los cuales entre sí pueden o no formar parte de un anillo, ambos R_3 y R_4 teniendo un total de no más de once átomos de carbono, cuyo método



65

comprende tratar a temperaturas reactivas, en la presencia de un solvente que es, o bien contiene un agente fijador del ácido.

(a) un α - (dialquil amino alquil amino) piridina con un α -haloalquil tiofeno, o bien

70

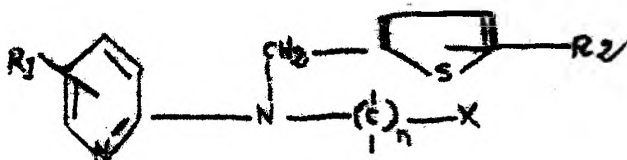
(b) un N- (α -tenil)-N', N' -dialquil alquileno di-amino con un α -halopiridina, o bien

(c) un α -piridil- α -tenil amino con un ω -alquil-amino- alquil haluro.

75

La presente invención comprende asimismo un método de preparar N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N', N' -dialquil alquileno diaminos que comprende condensar un dialquilamino con un compuesto de la fórmula:

80



85

donde los R₁ y R₂ son hidrógeno o un grupo alquil conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive; R₂ puede ser también cloro, bromo o yodo; a es un pequeño número entero de uno a once inclusive y X es cloro, bromo, yodo u oxhidrido.

La presente invención puede ponerse en práctica por los siguientes métodos:

90

(1) Se hace reaccionar un compuesto conteniendo un ω anillo piridina con el grupo amino en la posición alfa, con un ω dialquilamino-alquilhaluro, lo cual se efectúa por tratamiento con amida metálica alcalino o un hidruro en un solvente hidrocarburado inerte. El haluro es preferiblemente un cloruro o un bromuro, siendo el metal alcalino preferiblemente sodio y pudiendo el solvente inerte ser tolueno, benceno, xileno, o éter de petróleo del debido punto de

95



ebullición. La \langle (di-alquil amino alquil amino) piridina así obtenida se hace reaccionar con el \langle -haloalquil tiofeno apropiado, por medio de un hidruro o amida metálica alcalina en un solvente inerte, para producir una N-(\langle -piridil)-N-(\langle -tenil)-N',N'-dialquil-alquileno diamina. Los haluros, hidruros, amidas y solventes preferidos son los mismos que los previamente mencionados.

100

(2)-(a) El orden de reacción de los materiales de partida puede variar del presentado en el método 1. Una \langle -amino piridina puede reaccionarse primero con un \langle -haloalquil tiofeno para producir una \langle -piridil- \langle -tenilamina.

105

(2)-(b) El mismo producto puede obtenerse reaccionando una \langle -tenilamina con una \langle -halopiridina. La condensación subsiguiente con un \langle -alquil-amino-alquil haluro da por resultado el mismo producto final que el obtenido mediante el método 1. Los reactivos usados son los mismos que en el método 1.

110

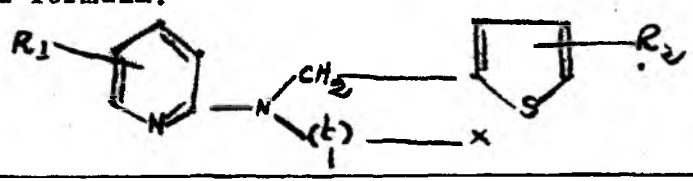
(3) Se condensa una N,N-dialquil alquileno diamina, con un \langle -halo-alquil tiofeno, lo cual se efectúa mediante tratamiento con amida o hidruro metálico alcalino en un solvente inerte, como ser benceno, tolueno, xileno o éter de petróleo de alto punto de ebullición, o por medio de calentamiento en presencia de piridina. La N-(\langle -tenil)-N',N'-dialquil alquileno diamina así formada, se hace reaccionar con una \langle halopiridina en la presencia de una amida o un hidruro metálico alcalino, o piridina, u otro agente fijador del ácido, para obtener una N-(\langle -piridil)-N-(\langle -tenil)-N'-N'-dialquilalquileno diamina.

115

120

(4) Por condensación de una di-alquil amina con un compuesto de la fórmula:

125





130

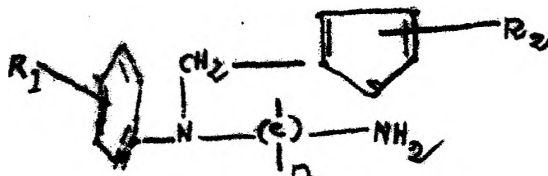
donde R_1 y R_2 son hidrógeno o un grupo alquil conteniendo de uno a cuatro (inclusive) átomos de carbono; R_2 puede ser también cloro, bromo o yodo; n es un número entero de uno a once (inclusive) y X es cloro, bromo, yodo u oxhidrilo. Si X es un grupo oxhidrilo, la condensación queda facilitada por la presencia de cloruro de zinc; si X es un halógeno,

135

entonces la reacción deberá ejecutarse en presencia de un agente fijador del ácido, como ser, las usuales aminas terciarias, piridina, quinalina y dimetilaminas, o en exceso de la amina secundaria.

140

(5) Mediante la conversión de un compuesto de la fórmula general:



145

donde R_1 y R_2 , así como n tienen el mismo significado que en el procedimiento 4, en un compuesto en el que $-NH_2$ ha sido reemplazado por $-NR_3$ y R_4 , donde R_3 y R_4 son grupos alcohilo inferiores, R_3 y R_4 haciendo un total de no más de once átomos, efectuándose tal conversión por los métodos usuales como ser, reaccionando con haluros alcohílicos, sulfatos alcohílicos, o sulfonatos alcohílicos. El compuesto que contiene $-NH_2$ puede prepararse reduciendo al compuesto apropiado conteniendo un grupo $-NO$ o bien $-CN$.

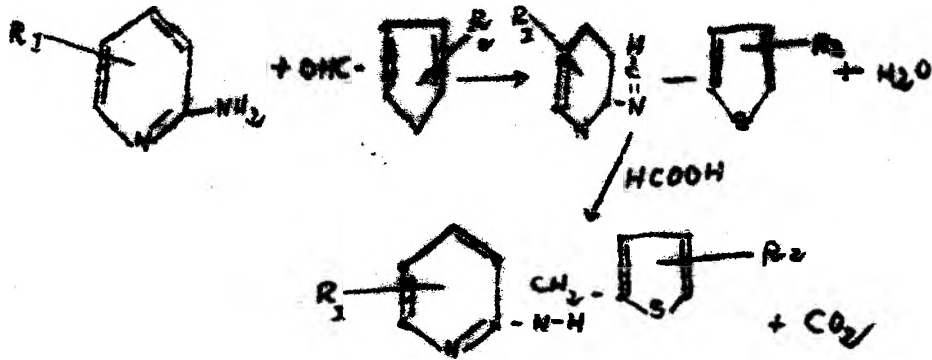
150

usuales como ser, reaccionando con haluros alcohílicos, sulfatos alcohílicos, o sulfonatos alcohílicos. El compuesto que contiene $-NH_2$ puede prepararse reduciendo al compuesto apropiado conteniendo un grupo $-NO$ o bien $-CN$.

155

(6) Un N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N,N'-dialquilalanodiamina se prepara de un α -piridil- α -tenilamina del modo antes descrito. Sin embargo, el α -piridil- α -tenilamina puede producirse mediante la reacción de un α -aminopiridina con un α -tiofenealdehído en presencia de un agente de reducción, tal como el ácido fórmico. Dicho proceso puede ilustrarse mediante la reacción siguiente:

160



165

170

donde R_1 y R_2 tienen los mismos valores que los antes citados. Este nuevo procedimiento de emplear un α -tiofenealdehído es de importancia general para resolver los grupos α -tenil con las aminas primarias y es particularmente aplicable a las preparaciones del tipo descrito.

El presente invento comprende asimismo la preparación de nuevos α -tiofenealdehídos.

175

180

Los α -tiofenealdehídos utilizados en el procedimiento (6) antes descrito pueden prepararse con arreglo a los métodos conocidos para preparar aldehídos cíclicos o con arreglo al nuevo procedimiento descrito a continuación. Dicho nuevo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de tiofeno con un N-sustituto formánilido tal como el N-metilformánilido en presencia de oxiclóruo fosforoso. El compuesto deseado se consigue después de vertir la mezcla reactiva en agua enfriada. N-etilformánilide y N-fenilformánilide, por ejemplo, pueden ser sustituidos por N-metilformánilide.

185

Dichos tiofenealdehídos tienen la fórmula



190

en la cual R es un hidrógeno, un grupo alquilo, conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive, o un átomo de cloro, bromo o yodo.

La invención puede ilustrarse por medio de los siguientes



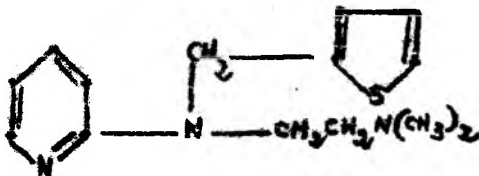
ejemplos:

EJEMPLO -1-

195

N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-dimetiletilene-
diamina

200



205

A una suspensión de 1.5 g. de hidruro de sodio en ben-
ceno, se agrega lentamente 1 Og. de N-(α -piridil)-N',N'-di-
metiletilenodiamina, seguido de un periodo de cuatro horas
para el reflujo y la agitación. Después del agregado de 8 g.
de α -tenil cloruro, la mezcla es sometida a agitación y re-
flujo por varias horas más. Se añade agua cuidadosamente se
separa la capa de benceno, extrayéndose luego varias veces
con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se alcali-
nizan y el material básico se retira con éter. El aceite
que queda después de remover el solvente, destila a 160-
161°C. a 2 mm., n_D^{25} , 1.5846. Se obtiene así 9.6 g. o 66 o/o
de N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-dimetil-etileno-dia-
mina.

210

215

Mediante la adición de un equivalente de ácido clorhí-
drico gaseoso a una solución de éter de la base, se obtiene
el monohidrocloruro que se funde a 162-163°C.

220

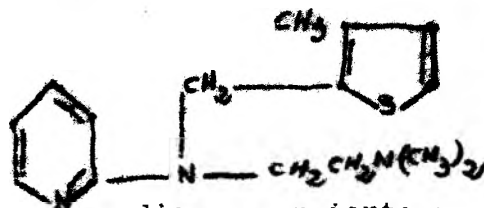
La adición de ácido pícrico excedente a una solución
alcohólica de la base produce la sal dipicrata que se fun-
de a 172-173°C., después de la cristalización desde la ni-
tropropana.

EJEMPLO -2-

N-(α -piridil)-N-(α -metil- α -tenil)-N',N'-dimetile-
tilenediamina

225

- 9 -



180150

230

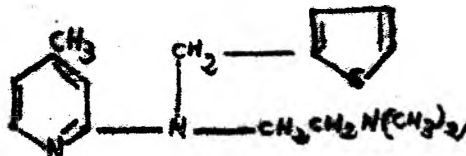
1.5 g. de sodio se convierte en sodiamina en la forma usual, suspendiéndose en 100 cc. de tolueno seco. Después del agregado de 10.7 g. de N-(α -piridil)-N',N'-dimetil-etileno-diamina, se agita la mezcla, calentándose por una hora. Luego se añade gradualmente 7.0 g. de β -metil- α -tenil-cloruro, seguido de varias horas más de reflujo y agitación.

235

El producto es aislado en la forma descrita en el ejemplo 1. La N-(α -piridil)-N-(β -metil- α -tenil)-N',N'-dimetil-etileno-diamina, hierve a 170-175°C. a 1 mm. de presión. La sal monohidrocloruro se funde a 170-171°C.

240

EJEMPLO -3-



245

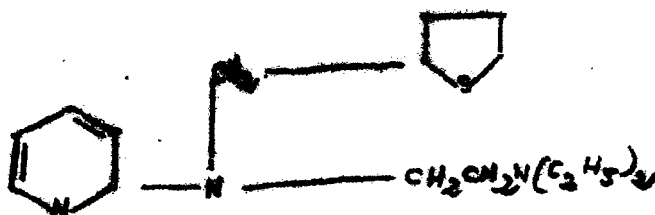
Se sigue el procedimiento del ejemplo 1, excepto que la N-(γ -metil- α -piridil)-N',N'-dimetil-etileno-diamina, preparada como en el ejemplo 5, es sustituida por la N-(α -piridil)-N',N'-dimetil-etileno-diamina. La N-(γ -metil- α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-dimetil-etileno-diamina así obtenida, hierve a 150-152°C. a 0.4 mm. de presión. La sal monohidroclórico se funde a 141-142°C.

250

EJEMPLO -4-

255

N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-di-etil-etilenediamina.



260

10g. de α -piridil- α -tenilamina, obtenida como en el ejemplo 6, se convierten en el derivado sódico para calentamiento con una suspensión de 2.2 g. de sodamida en 80 cc. de tolueno durante dos horas. Después del agregado de 8 g. de β -diethyl-amino-etil cloruro-la mezcla se some-

265

te a agitación y reflujo por una noche. El producto básico en bruto se aísla de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 1. Destilando este concentrado, se obtiene la N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-diethyl-etileno-diamina, en forma de un aceite que hierve a 187-190°C a 4 mm. n_D²⁶ 1.5695. En forma análoga se obtienen:

270

(1) mediante el empleo de β -piperidino-etil cloruro, la base (β -piperidino-etil)- α -piridil- α -tenilamina, punto de ebullición 208-210°C a 4 mm. n_D²⁶ 1.5884. El agregado de ácido clorhídrico gaseoso a una solución de éter de la base, precipita la sal trihidroclorada higroscópica. Se funde a 115-117°C después de su cristalización de una mezcla de alcohol absoluto - éter.

275

(2) mediante el empleo de β -di-u-butilaminapropil cloruro, la base N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-di-u-butil-amino propano punto de ebullición 195-196°C a 1 mm. de presión. La sal dipicrata se funde a 106-108°C.

280

(3) mediante el empleo de β -(N-bencil-N-butyl-amino)-etil cloruro, la base, N-(α -piridil)-N²(α -tenil)-N¹-bencil-N¹-butyl-etileno diamina, punto de ebullición 223-225°C. a 1 mm. n_D²⁶ 1.5820. La sal monoxalata se funde a 125-127°C.

285



(4) empleando γ -morfolino- β -dimetilpropil cloruro, la base (γ -morfolino- β -dimetilpropil)- α -piridil- α -tenilamina, punto de ebullición 200-202°C a 1 mm.

290

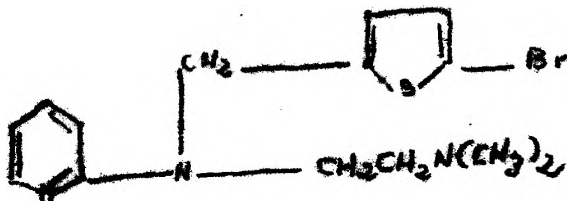
(5) empleando ω -dietilamino-undecil cloruro, la base N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-dietil-1,11-diamino-undecano, punto de ebullición 230-235°C a 1 mm. de presión.

EJEMPLO-5-

295

N-(α -piridil)-N-(α -bromo- α -tenil)-N',N'-dimetiletilenediamina.

300



305

Se añaden a una suspensión de reflujo de 1,5 g. de hidruro de sodio en 150 cc. de benzenoseco, 15,0 g. de α -piridil- α -(α -bromotenil)-amina. Se hace refluir la mezcla y se la agita durante seis horas. Después se agregan lentamente 6m5 g. de β -dimetilaminoetil cloruro y se agita y hace refluir la mezcla durante otras dieciséis horas. La extracción de la solución de benceno con ácido, seguida de una adición de álcali a la solución ácida da el producto crudo, que se separa y combina con los subsecuentes lavados con éter de la solución básica. La solución de éter se seca, concentra y destila. El N-(α -piridil)-N-(α -bromo- α -tenil)-N',N'-dimetiletilenediamina obtenido tiene un punto de ebullición de 182-183°C, a una presión de 1,5 mm.

310

315

El aditamiento de un equivalente de ácido clorhídrico gaseoso a una solución de éter del mencionado compuesto, de un monohidrocloruro con un punto de fusión de 125-127°C.

El citado compuesto reacciona con halidos de alquilo

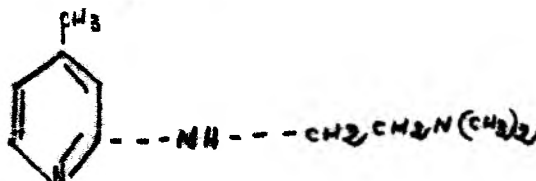


320 tales como el yoduro de metilo para formar sales de amonio cuaternarios. El N-(α -piridil)-N^{*}(α -tenil)-N^{*},N^{*}-dimetiletiletilendiaminometioduro se funde a 156-157°C.

EJEMPLO -6-

N-(γ -metil- α -piridil)-N^{*},N^{*}-dimetiletilenodiamina.

325



330

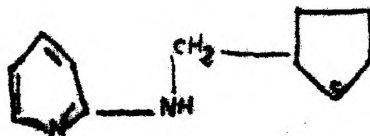
Una suspensión de sodamida, preparada de 9.0 g. de sodio, en la forma usual, en 200 cc. de tolueno seco, se somete a reflujo y agitación con 32.4 de β -metil- α -aminopiridina durante una hora. Luego se agrega 32.2g. de β -dimetilaminoetil cloruro, calentándose la mezcla por varias horas más. El material básico se aísla de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 1. La N-(γ -metil- α -piridil)-N^{*},N^{*}-dimetiletileno-diamina así obtenida posee un punto de ebullición de 123-124°C. a 3mm. de presión.

335

EJEMPLO -7-

α -piridil- α -tenilamina.

340



345

El derivado sódico de la α -aminopiridina se prepara agregando 95 g. de esta amina a 200 cc. de tolueno hirviendo y conteniendo 40g. de sodamida. La mezcla se somete a reflujo y agitación durante una hora, agregando después 66g. de α -tenil cloruro, continuando por varias horas más la agitación y el calentamiento. Se agrega agua y se separa la



350

capa de tolueno. Los lavajes de agua se saturan con carbonato de potasio y se extraen con éter. Se combinan, secan y destilan los extractos de éter y la capa de tolueno. Hay un remanente que consiste de 53g. de α -amino piridina. El producto, α -piridil- α -tenilamina, destila a 160-165°C a 3mm.

355

Se solidifica al estacionarse. El mismo producto puede obtenerse mediante el reflujo de una suspensión bencénica del derivado sódico de α -tenilamina, que se produce calentando la amina con un equivalente de hidruro de sodio, en la forma usual, con α -bromopiridina. El producto básico se aísla según se describe más arriba.

360

El α -piridil- α -tenilamina puede prepararse también como sigue:

EJEMPLO -7-a-

365

Aproximadamente 8,1 g. de α -aminopiridina, 9,6 g. de α -tiofencaldehído y 16 cc. de ácido fórmico se hacen refluir durante ocho horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reactiva es neutralizada con un álcali tal como el hidróxido de sodio y la parte acuosa resultante se extrae con éter. Los extractos de éter y los aceites originales son combinados y extraídos con un ácido, tal como el clorhídrico. El α -piridil- α -tenilamina son regenerados mediante tratamiento con alcalí y extraídos en éter. El éter se aparta mediante evaporación o destilación. El residuo es purificado mediante destilación en vacío, recogiénose la fracción que hierve a 159-161°C. a una presión de 3,5 mm. El compuesto se solidifica y tiene un punto de fusión de 80-83°C. después de su cristalización del ciclohexano.

370

375

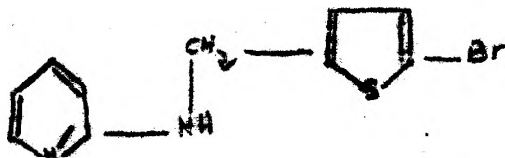
380

EJEMPLO-8-



N-(α -piridil)-N-(α -Bromo- α -tenil)-amina.

385



390

Una mezcla de aproximadamente 34,4 g. de α -bromo- α -tiofeno-carboxaldehído, 18,8 g. de α -aminopiridina y 40,5 g. de ácido fórmico anhidro se hace refluir durante ocho horas. La mezcla reactiva se acidula entonces y cualquier aldehído sin reaccionar se elimina mediante agitación con éter. El aditamiento de alcalí a la solución ácida libera el producto básico que después se disuelve en éter y más tarde se combina con los extractos de éter subsecuentes de la solución básica. La solución de éter se lava con agua, se seca, se concentra por evaporación del éter y se destila.

395

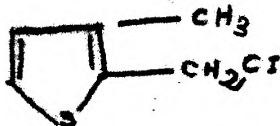
El producto N-(α -piridil)-N-(α -bromo- α -tenil)-amina tiene un punto de ebullición de 182 - 185°C. a una presión de 2,5 mm. El producto se solidifica y al cristalizarse de ciclohexano se funde a 83-85°C.

400

EJEMPLO - 9 -

β -Metil- α -tenil cloruro.

405



410

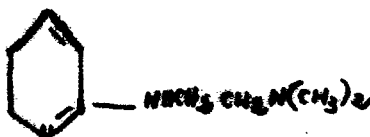
Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso en una mezcla agitada de 45cc. de β -metiltiofeno y 20cc. de ácido clorhídrico concentrado, manteniéndose la temperatura entre 0° y 2°C. Después de agregar por gotas 50cc. de formaldehído acuoso al 40%, se agita la mezcla y se introduce ácido clorhídrico durante otra media hora a 2°C. Se vierte luego la



mezcla sobre hielo. El producto se extrae con éter. Los extractos se lavan sucesivamente con agua y una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, siendo luego secados y removiéndose el solvente. Se destila el aceite residual, con lo cual se obtiene el β -metil- α -tenil cloruro, que hierve a 77-79°C a 10 mm. Se logra también una fracción de punto de ebullición más alto: -150-151°C a 10 mm. Es probablemente el di-(β -metil- α -tenil)-metano.

EJEMPLO-10-

N-(α -piridil)-N',N'-dimetiletilenodiamina



A una suspensión de benceno del derivado sódico de α -amino-piridina preparada a 19 g. de esta amina y 4.8g. de hidruro de sodio, de la manera precedentemente descrita, se agrega 21.5g. de β -dimetilaminoetil cloruro. La mezcla se calienta por varias horas y el material básico se sienta, tal como queda descrito en el ejemplo 1. La N-(α -piridil)-N',N'-dimetiletilenodiamina hierve a 107-108°C a 2mm.

Este mismo producto puede obtenerse calentando 2-bromopiridina con N,N-dimetiletilenodiamina en presencia de piridina a 150-160°C durante varias horas. La mezcla de la reacción se trata con un álcali fuerte. La base orgánica se extrae con éter, siendo luego concentrada y destilada. El producto obtenido, hierve a 99-101°C. a 1mm. siendo idéntico al material obtenido por el procedimiento más arriba expuesto.

EJEMPLO-11-

α -Tiofenocarboxaldehido.



445

450

455

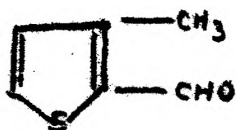
A una mezcla aproximadamente de 67,5 g. de N-metilformanilide y 76,5 g. de oxiclورو fosforoso se agregan aproximadamente 50,4 g. de tiofeno, La mezcla reactiva se mantiene a una temperatura de 30-35°C. durante varias horas y después se vierte sobre una mezcla de agua y hielo. Se separan las capas aceitosas consiguientes y se combinan con extractos de éter de la capa acuosa. Dicha solución de éter es lavada con bicarbonato de sodio hasta que se neutraliza y después es concentrada por evaporación del éter, destilándose el residuo. El 2-tiofenocarboxaldehido se obtiene en forma de un aceite claro, con un punto de ebullición de 90-91°C. a una presión de 25 mm.

460

El fenilhidrazono derivado se funde a 137-139°C.

EJEMPLO -12-

β-Metil-α-tiofenocarboxaldehido.



465

470

siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 11, pero empleando aproximadamente 35,3 g. de β-metiltiofeno, 40,4 g. de N-metilformanilide y 45,9 g. de oxiclورو se puede preparar el compuesto anterior. Dicho compuesto tiene un punto de ebullición de 113-114°C. a una presión de 23 mm;
 n₂₇ 1.5830.

D El fenilhidrazono derivado se funde a 148-149°C.



EJEMPLO -13-

475

α -Bromo- α -tiofenocarboxaldehido.



480

Utilizándose aproximadamente 58,7 g. de α -bromo-tiofeno, 40,5 g. de N-metilformanilide y 45,9 g. de oxiclورو fosforoso en el procedimiento descrito en el ejemplo II, se consigue el compuesto anterior. Dicho compuesto, α -bromo- α -tiofenocarboxaldehido, tiene un punto de ebullición de 128-129°C, a una presión de 25 mm.

485

El fenilhidrazono derivado se funde a 71-73°C.

EJEMPLO -14-

490

α '-Metil- α '-tiofenocarboxaldehido.



495

Tratando una mezcla de aproximadamente 40,5 g. de N-metilformanilide y 45,9 g. de oxiclورو fosforoso con 35,3 g. de α -metiltiofeno y aislando el producto del modo descrito en el ejemplo II, se prepara el compuesto anterior. Dicho compuesto, α '-metil- α '-tiofenocarboxaldehido, tiene un punto de ebullición de 113-114°C a una presión de 25 mm; n_D^{29} 1.5782.

500

El fenilhidrazono derivado se funde a 125-126°C.

Ensayos farmacológicos con respecto a por lo menos una propiedad terapéutica han sido efectuados sobre todos los compuestos de los ejemplos 1,2,3,4, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5. Los compuestos de los ejemplos 2,3,4-1,4-2,4-3, 4-4, 4-5 tie-

180150

- 18 -



505

nen demostrable actividad de anestesia local.

510

Con respecto a su actividad anti-histamínica, los compuestos de los ejemplos 4-2, 4-3, 4-4 y 4-5 parecen ser virtualmente inactivos en el dosaje relativamente bajo de 0,2 mg/kg. Pero los compuestos de los ejemplos 4 y 4-1 evidentemente poseen un efecto antihistamínico a 0.2mg/kg, mientras que los compuestos de los ejemplos 2 y 3 evidencian poseer tal efecto a 1.0mg/kg., dosaje, el cual parece que es tolerable sin efectos tóxicos serios. El compuesto del ejemplo 1, parece que es el más eficaz como droga antihistamínica. Suministrado en dosis que no producen efectos tóxicos notables (como ser 0.1mg/kg.), protege a los animales de prueba contra una dosis equivalente a varias veces la dosis letal de histamina.

515

520

El compuesto del ejemplo 1 posee también una actividad anti-espasmódica notable.

Es evidente que el grado de la eficiencia de estos nuevos compuestos con respecto a una amplia variedad de usos terapéuticos sólo podrá establecerse finalmente tras años de experiencias clínicas.

525

Los productos terapéuticos descritos en la presente invención se emplean comunmente en forma de sales de ácidos inorgánicos, como ser, los ácidos hidrohógenados sulfúrico o fosfórico, o sales de ácidos orgánicos, como ser los ácidos toxiálico, succínico, fumérico, maleico, tartárico, glucónico, cítrico, etc.

530

535

Tratando una solución de éter de la base terapéutica, como ser la del ejemplo 1, con un (1) equivalente de ácido clorhídrico gaseoso en éter, puede obtenerse el monohidrocloreuro en forma de un sólido blanco. También puede formarse un dichlorocloruro utilizando dos equivalentes de ácido clorhídrico gaseoso.



540

El tercer método general precedentemente descrito, puede modificarse reaccionando la N,N dialquil alquileno diamina primero con la halopiridina y subsiguientemente reaccionando el producto con haloalquiltiofeno.

545

Los valiosos compuestos terapéuticos antes descritos pueden incorporarse a vehículos farmacéuticos bajo forma de sus sales. Por ejemplo, dichas sales, solubles en agua, pueden servirse en una solución acuosa esteril de una concentración de 20 mg por cc. o más para ser administradas al cuerpo. Todas dichas sales pueden dispersarse a base de las tabletas usuales y servirse en forma de tabletas. Concentraciones convenientes en forma de tabletas son 25, 50 o 100 mg. por tableta.

550

Para su empleo en diversas condiciones se puede adaptar el invento por otros, aprovechando una o más de las características novedosas reveladas en la presente Memoria, o equivalentes químicos manifiestos de las mismas.

555

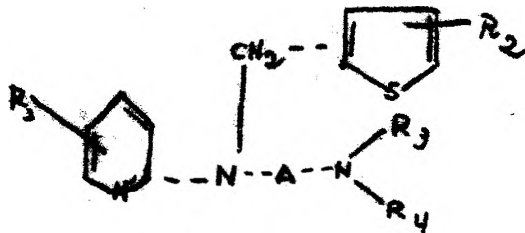
N O T A

En resumen: la PATENTE DE INVENCION que se solicita, recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

560

1ª.-Mejoras en ó relacionadas con compuestos farmacéuticos, y especialmente ciertos compuestos heterocíclicos, incluyendo el anillo tiofénico, cuyas mejoras comprenden un método para preparar compuestos, representados por la fórmula

565



en la cual R₁ y R₂ son hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive, siendo R₂ lo mismo que R₁ más cloro, bromo y yodo; A es un grupo hi-



570

drocarbónico que contiene de dos a once átomos de carbono inclusive; R y R son grupos de hidrógeno, alquil y aralquil, los cuales entre sí pueden o no formar parte de un anillo; ambos R y R tienen un total de no más de once átomos de carbono y R y R pueden ser acoplados para formar un anillo.

575

El método comprende el tratamiento a temperaturas reactivas en la presencia de un solvente que es, o bien contiene un agente fijador del ácido, de

a) Una α - (dialquil amino alquil amino) piridina con un haloalquil tiofeno, o bien

580

b) Un N- (α -tenil)-N',N'-dialquil alquileno diamino con un α -halopiridina, o bien

c) Un α -piridil- α -tenil amino con un ω -alquil-aminoalquil haluro.

585

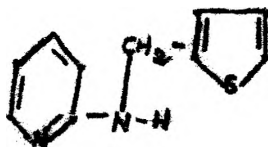
2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, comprendiendo el procedimiento de producir α -piridil- α -tenilaminas que incluye el hacer reaccionar un α -tiofenocarboxaldehido con un α -aminopiridina en presencia de un agente reductor.

590

3ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparación de α -piridil- α -tenil aminas, que incluye hacer reaccionar un α -tiofenocarboxaldehido con un α -aminopiridina en presencia de un ácido fórmico.

595

4ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparación de α -piridil- α -tenilamino con la fórmula

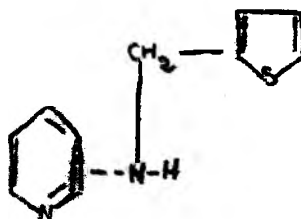


que incluye hacer reaccionar α -aminopiridina con α -tiofenocarboxaldehido en presencia de un agente reductor.



600

5ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparación de α -piridil- α -tenilamina con la fórmula



605

que incluye el hacer reaccionar α -aminopiridina con α -tiofeno-carboxaldehído en presencia de un ácido fórmico.

610

6ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparación de N-(α -piridil)-N-(α '-bromo- α -tenil)-amina que incluye el hacer reaccionar α -aminopiridina con α '-bromo- α -tiofenocarboxaldehído en presencia de un agente reductor.

615

7ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparación de N-(α -piridil)-N-(α '-bromo α -tenil)-amina, cuyo procedimiento incluye: hacer reaccionar α aminopiridina con α ' bromo- α -tiofenocarboxaldehído en presencia de un ácido fórmico.

620

8ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparación de α -tiofenocarboxaldehído la cual incluye el hacer reaccionar un tiofeno con N-sustituto formanilide, en presencia de oxiclórico fosforoso.

625

9ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparar α -tiofenocarboxaldehídos, el cual incluye el hacer reaccionar un tiofeno con N-metilformanilide en presencia de oxiclórico fosforoso.

630

10ª.-Mejoras según la reivindicación 1ª, que comprenden el procedimiento de preparación de α -tiofenocarboxaldehído, la cual incluye el hacer reaccionar tiofeno con N-metilformanilide en presencia de oxiclórico fosforoso.

11ª.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden

el procedimiento de preparar β -metil- α -tiofeno-carboxaldehido, el cual incluye el hacer reaccionar β -metiltiofeno con N-metilformanilide en presencia de oxiclорuro fosforoso.

635

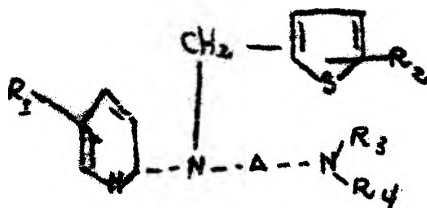
12^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparar α' -bromo- α -tiofenocarboxaldehido, el cual incluye el hacer reaccionar α -bromotiofeno con N-metilformanilide, en presencia de oxiclорuro fosforoso.

640

13^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el procedimiento de preparar α -metil- α -tiofenocarboxaldehido, el cual incluye el hacer reaccionar α -metiltiofeno con N-metil-formanilide en presencia de oxiclорuro fosforoso.

14^a.- Mejoras según la reivindicación 1 que comprenden el método de preparar compuestos de la fórmula

645



650

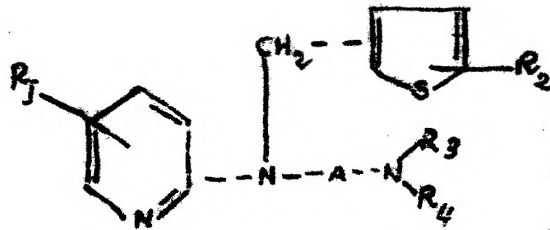
en la cual R_1 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive, R_2 es lo mismo que R_1 más cloro, bromo y yodo, A es un grupo hidrocarbónico que contiene de dos a once átomos de carbono inclusive, R_3 y R_4 son miembros seleccionados de la clase que consiste de grupos de hidrógeno, alquilo, aralquilo; ambos R_3 y R_4 tienen un total de no más de once átomos de carbono; y R_3 y R_4 pueden ser unidos para formar un anillo, el cual método incluye el tratamiento a temperaturas reactivas, en presencia de un solvente que contiene un agente fijador del ácido de un α -(dialquilaminoalquilamino* piridina con un α -haloalquilo tiofeno.

660

15^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método de preparar compuestos de la fórmula



665



670

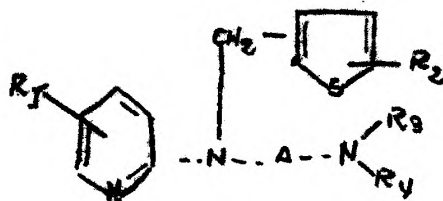
donde R_1 es elegido de un grupo que consiste de hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive; R_2 es igual a R_1 más cloro, bromo y yodo; A es un grupo de hidrocarburo que contiene de dos a once átomos de carbono inclusive; R_3 y R_4 son elegidos de la clase que consiste de hidrógeno, alquilo, grupos de araquilo; ambos, R_3 y R_4 tienen un total no superior a once átomos de carbono y R_3 y R_4 pueden ser unidos para formar un anillo. El citado método comprende el tratamiento a temperaturas reactivas en presencia de un solvente el cual es o contiene un agente fijador del ácido de un $N-(\alpha\text{-tenil})-N',N'$ -disquiloenediamina con un α halopiridina.

675

680

16^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método para preparar compuestos de la fórmula

685



700

donde R_1 es seleccionado de un grupo que consiste de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de uno a cuatro átomos inclusive; R_2 es lo mismo que R_1 más cloro, bromo y yodo; A es un grupo de hidrocarburo que contiene de dos a once átomos de carbono inclusive, y R_3 y R_4 pueden ser unidos para formar un anillo; el citado método comprende el tratamiento a temperaturas reactivas, en presencia de un solvente, el cual es o contiene un agente fijador del ácido, un α -piridil- α te-

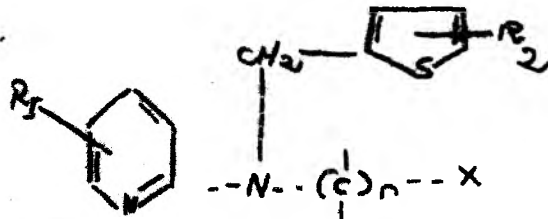
705



nilamina con un ω -alquilaminoalquilo halide.

17^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método para preparar N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N^o,N^o-dialquilalquilendiaminas que incluye la condensación de un dialquilamino con un compuesto de la fórmula:

710



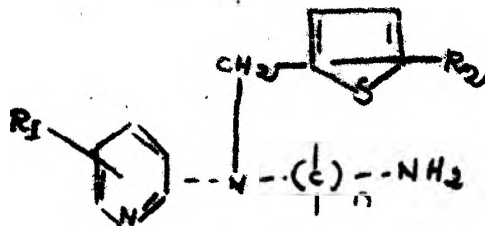
715

donde R₁ es seleccionado de la clase que consiste de hidrógeno, un grupo de alquilo conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive; R₂ es lo mismo que R₁ más cloro, bromo y yodo; n es un pequeño número, de uno a once inclusive, y X un miembro seleccionado de un grupo que consiste de cloro, bromo, yodo e hidroxil.

720

18^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método de preparación de N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N,N'-diaquilo alquilene diaminas. Dicho método incluye el tratamiento de un compuesto de la fórmula:

725



730

en la cual R₁ es un miembro seleccionado de un grupo que consiste de hidrógeno, un grupo alquilo conteniendo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive, R₂ es lo mismo que R₁, más cloro, bromo y yodo; n es un número de uno a once inclusive, con un agente alquilante para convertir el grupo NH₂ en -N^{R₃}, donde R₃ y R₄ son grupos de alquilo más bajos, sumando R₃ y R₄ en total más de once átomos de carbono.

735

19^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método de preparación de un α -(dialquilaminoalquilamino)-

180100



740

piridina mediante el tratamiento a temperatura reactiva de un α -amino piridina con un ω -dialquilaminoalquilo halide en un solvente inerte en presencia de un agente fijador del ácido.

745

20^a.- Mejoras según las reivindicación 1, que comprenden el método de preparar un α -(dialquilaminoalquilamino)-piridina mediante el tratamiento a temperatura reactiva de un α -amino piridina con un ω -dialquilaminoalquilo halide en un solvente inerte en presencia de un agente condensador de sales de potasio.

750

21^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método de preparar un α -piridil- α -tenilamina mediante el tratamiento de un α -aminopiridina con un α -haloalquilotiofeno a temperatura reactiva en un solvente inerte en presencia de un agente fijador del ácido.

755

22^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden el método de preparar un α -piridil- α -tenilamina mediante el tratamiento de un α -aminopiridina con un α -haloalquilotiofeno a temperatura reactiva en presencia de un agente condensador de sal de potasio.

760

23^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo el método de preparación de un α -piridil- α -tenilamina mediante el tratamiento de un α -tenilamina con un α -halopiridina.

765

24^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo el método de producir un N-(α -tenil)-N',N'-dialquiloalquiloenediamino condensándose un N,N'-dialquiloalquiloenediamina con un α -haloalquilotiofeno.

25^a.- Mejoras según las reivindicaciones 1 y 15 siendo X un grupo hidroxil efectuándose la condensación en presencia de cloruro de zinc.

26^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo el método de producir N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-dial-



770

tiletilenodiamina el cual N-(α -piridil)-N',N'-dimetiletile-
nodiamina es tratado con α -tenil cloruro.

27^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo
el método de producir N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-di-
metiletilenodiamina, tratándose α -piridil- α -tenilamina
con β -dietilaminasetilo cloruro.

775

28^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo
el método de producir N-(α -piridil)-N-(α -tenil)-N',N'-di-
metiletilenodiamina, tratándose N-(α -tenil)-N',N'-dimetila-
minaetil amina con un α -halopiridina.

780

29^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo
el método de preparar N-(α -piridil)-N-(α -bromo- α -tenil)
-N',N' dimetiletilenodiamina cuyo método incluye el hacer
reaccionar dimetilaminoetilhalide con N-(α -piridil)-N-(α -bro-
mo- α -tenil)-amina.

785

30^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo
el método de preparar α -(dialquiloaminoalquilamina) piridinas,
cuyo método incluye el tratamiento a temperatura reactiva de
un α -aminopiridina con un ω -dialquilaminoalquilo halide en
un solvente que contiene o comprende un agente fijador del
ácido.

790

31^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden
un método para la preparación de α -piridil- α -tenilamina,
cuyo método incluye el tratamiento a temperatura reactiva de
un α -amino-piridina y de un α -haloalquilo-tiofeno.

795

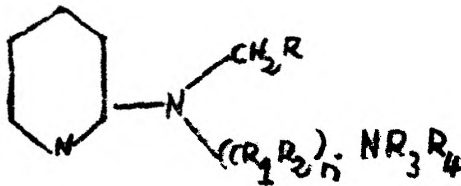
32^a.- Mejoras según la reivindicación 1, comprendiendo
el método para preparar α -piridil- α tenilaminas, cuyo méto-
do incluye el tratamiento a temperatura reactiva de un α -ha-
lopiridina con un α -tenilamina.

800

33^a.- Mejoras según la reivindicación 1, que comprenden
el procedimiento de preparación de una nueva diamina di-tercia-
ria de valor terapéutico de la fórmula general:

180150

- 27 -



805

en la cual R representa un tiofeno. R₁ y R₂ representan átomos o grupos de alquilo, n representa un número entero no inferior a dos, ni superior a once, inclusive, y R₃ y R₄ representan grupos de hidrocarburo, utilizándose métodos conocidos para la producción de diaminas di-terciarias.

810

34ª.- Se reivindica, por último, como objeto sobre el que ha de recaer la PATENTE DE INVENCION que se solicita, MEJORAS EN O RELACIONADAS CON COMPUESTOS FARMACEUTICOS Y ESPECIALMENTE CIERTOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS INCLUYENDO EL ANILLO TIOFENICO.

815

Todo conforme queda descrito en la presente memoria, que consta de veintisiete páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 octubre 1.947

ALFONSO UNGRIA

NO LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL