



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

183643

20 JUL 1948

183643

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 10 de mayo de 1948, con el N° 183643

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de WILLIAM R. WARNER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 113 West 18th Street, Nueva York, N.Y. Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION
ANTIHISTAMINICA".-

Este invento se refiere a nuevos productos farmacéuticos, más específicamente a productos farmacéuticos que poseen actividad antihistaminica.

Investigaciones recientes han indicado que la generación o liberación de histamina en el cuerpo puede ser la responsable de reacciones alérgicas típicas, tales como la



183643

urticaria, el asma bronquial y la fiebre del heno. Para impedir o restringir tales reacciones se ha desarrollado cierto número de drogas sintéticas; entre estos compuestos figuran el éter β -dimetilaminoetil-benzohidrílico y la N,N-dimetil-N'-(2-piridil)-N'-(bencil)-etilendiamina, que han sido extensamente ensayados. Aun cuando estas sustancias han mostrado una eficaz actividad antihistaminica, su toxicidad determina con frecuencia el desarrollo y acciones secundarias indeseables, por ejemplo, vértigo, reducción de la presión sanguínea y aumento en la frecuencia de pulsación. Por consiguiente existe una demanda considerable de productos que posean actividad antihistaminica eficaz y que tengan menos toxicidad que las sustancias de que se dispone actualmente, de modo que puedan reducirse al mínimo los efectos secundarios indeseables a que se ha hecho referencia.

Un objeto de este invento es el de crear compuestos antihistaminicos eficaces de toxicidad considerablemente menor que la de los preparados hasta ahora.

Hemos logrado ahora éxito en la producción de compuestos que poseen gran actividad antihistaminica, pero cuya toxicidad es considerablemente más baja que la de las drogas antihistaminicas preparadas hasta ahora, de forma que el uso de nuestros compuestos como antihistaminicos reduce al mínimo en gran medida los antes mencionados efectos secundarios indeseables con que se ha tropezado previamente. Los compuestos de nuestro invento son N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-etilendiamina; N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-trimetilendiamina; y N-(betapiperidinoetil)-N-(2-tienilmetil)-anilina.



183643

Estos compuestos, a causa de su insólita combinación de gran actividad antihistaminica y baja toxicidad, se adaptan mucho mejor para su empleo como antihistamínicos que los preparados hasta la fecha.

5

Los compuestos de nuestro invento pueden prepararse condensando cloruro de beta-dimetilaminoetilo, cloruro de betapiperidinoetilo o cloruro de gamma-dimetilaminopropilo con anilina, seguido por condensación del producto resultante con cloruro de 2-tienilmetilo; o, si se desea, el orden de condensación puede invertirse, siendo condensado con anilina el cloruro de tienilmetilo y haciéndose reaccionar con el cloruro de aminoalcohol el producto resultante. Las condensaciones pueden llevarse a cabo en presencia de agentes convencionales de condensación, tales como carbonato potásico, amida lítica, sodamida o amida potásica, requiriéndose en general los agentes de condensación amídicos en la segunda de las reacciones de condensación que, generalmente, progresa con algo más de dificultad que la primera.

10

15

reacciones de condensación que, generalmente, progresa con algo más de dificultad que la primera.

20

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la preparación de los compuestos de nuestro invento; las cantidades se dan en partes de peso.

E J E M P L O 1.

25

Una solución de 390 partes de N,N-dimetil-N'-feniletildiamina (preparada según se describe en un artículo de Hutterer et al. en el Jour. Amer. Chem. Soc., Vol. 68, pág. 1999-1946) en 516 partes de tolueno, se añadió lentamente, con agitación, a una suspensión de 102 partes de sodamida en 1032 partes de tolueno. Luego se agitó la mezcla durante



183643

5 tres horas a 100°C y se añadió gradualmente, con agitación, una solución de 347 partes de cloruro de 2-tienilmetilo en 300 partes de tolueno. Al terminar tal adición, la mezcla se sometió a reflajo durante dos horas, se añadió agua para disolver el precipitado, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con éter, los extractos etéreos se combinaron con la capa orgánica y la mezcla se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. El éter y el tolueno se separaron luego por destilación y el residuo se fracciono

10 bajo un vacío de 2 mm.; se obtuvieron 430 partes de un aceite amarillo que hervía desde 161 a 179°C a 2 mm. Este aceite se disolvió en alcohol, se trató con un exceso de 1% de cloruro de hidrógeno alcohólico a una temperatura por debajo de 25°C. y se enfrió. Se obtuvieron 423 partes de una sal

15 blanco amarillenta con un punto de fusión de 185-186°C. la cual se identificó como el monohidrocloruro de N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-etilendiamina.

La amina pura obtenida por tratamiento del monohidrocloruro cristalizado con álcali tenía un índice de refracción (n_D^{24}) de 1.584-1.585. Un gramo de su monohidrocloruro es soluble en 20 c.c. de etanol 95% y en 23.5 c.c. de agua a 25°C; una solución acuosa al 1% tenía un pH de 6.2-6.3. Esta sal es inodora, no higroscópica y tiene sabor amargo.

EJEMPLO II.

a) Preparación de N-(2-tienilmetil)-anilina.

Se disolvieron 46.5 partes de anilina en 133 partes de benceno, se añadieron a la solución 24.5 partes de carbonato potásico, la mezcla se calentó a ebullición y se añadió



183643

5 gradualmente, con agitación constante, una solución de 33 partes de cloruro de 2-tienilmetilo en 45 partes de benceno. Luego la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se enfrió; la masa enfriada se diluyó con agua, la capa acuosa se extrajo con éter, los extractos etéreos se combinaron con la capa orgánica, se lavaron con agua y se secaron. Después de separar el tolueno y el éter, el aceite residual se fraccionó a presión de 12 mm., con lo cual se obtuvo un aceite que hervía entre 174-177°C, el cual solidificó a la forma de un sólido de color canela que fundía de 37-39°C, y dió un hidrocioruro que fundía 170-171°C. Este producto se identificó como el hidrocioruro de N-(2-tienilmetil)-anilina..

10

b) Preparación de N-(beta-piperidinoetil)-N-(2-tienilmetil)-anilina.

15 Una suspensión de 3.3 partes de sodamida y 16 partes de N-(2-tienilmetil)-anilina en 115 partes de benceno se sometió a reflujo durante media hora, y luego se añadió a la misma una solución de 12.5 partes de cloruro de beta-piperidinoetilo en 27 partes de benceno, y la mezcla se sometió a reflujo durante cuatro y media horas. La masa de reacción se diluyó luego con agua, la capa acuosa se extrajo con éter, los extractos etéreos se combinaron con la capa orgánica, las capas combinadas se lavaron con agua y se secaron. Después de separar el tolueno y el éter, el aceite residual se fraccionó a presión de 5 mm, con lo cual se obtuvo un producto que hervía entre 215-218°C., el cual, al convertirlo en su hidrocioruro, dió un producto cristalino que fundía a 187-188°C. Este producto se identificó como

20

25



20

el monohidrocloreuro de N-(2-tienilmetil)-N-(beta-piperidino-
etil)-anilina.

EJEMPLO III.

183643

5 Una suspensión de 4 partes de sodamida y 19 partes
de N-(2-tienilmetil)-anilina (preparada como antes se ha des-
crito) en 142 partes de benceno se sometió a reflujo durante
1/2 hora, luego se añadió una solución de 12 partes de cloruro
de gamma-dimetilaminopropilo en 27 partes de benceno y la mez-
10 cia se sometió a reflujo durante seis horas y media. La masa
enfriada se diluyó con agua, la capa acuosa se extrajo con
éter, los extractos etéreos se combinaron con la capa orgáni-
ca, se lavaron con agua, y se secaron. Después de separar
el benceno y el éter, el residuo se fraccionó a presión de
15 3 mm., con lo cual se obtuvieron 22 partes de un aceite que
hervía entre 158 y 161°C. y que tenía un índice de refracción
(n_D^{25}) de 1.5761 - 1.5768. La conversión en el monohidroclo-
ruro produjo un producto cristalizado que, después de recrista-
lización desde alcohol-éter, fundía a 138-139°C. Este
producto fué identificado como el monohidrocloreuro de N,N-di-
20 metil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-trimetilendiamina.

Los productos de nuestro invento, en forma de sus
hidrocloreuros, han sido extensamente ensayados para determi-
nar su actividad antihistamínica, con los resultados siguien-
tes:

25 a) N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-etilendiamina.

Inyecciones intramusculares del mencionado compuesto
en dosis de 0.05 mgr./Kg. de peso, o en dosis orales de
2 mgr./Kg. de peso, protegieron de un modo efectivo a cobayos



183643

cuando se expusieron a una atmósfera en la cual se había pulverizado una solución de difosfato de histamina; en las mismas condiciones, los cobayos no tratados mueren en 1-3 minutos. Inyecciones subcutáneas del mencionado compuesto en cantidades equivalentes a 0.5 mgr./Kg. de peso protegieron a cobayos contra las inyecciones intravenosas del doble de la dosis letal de histamina; 2.3 mgr./Kg. de peso protegieron a cobayos contra dosis intravenosas de cinco a diez veces la dosis letal de histamina; y 40 mgr./Kg. de peso protegieron a cobayos contra dosis intravenosas de 50 a 60 veces la dosis letal de histamina. además, en estudios in vitro sobre intestino aislado de cobayo en baño de tejido mostraron que el mencionado compuesto impedía la contracción normal causada por la histamina.

15 b) N-(betapiperidinoetil)-N-(2-tienilmetil)-anilina.

Dosis subcutáneas de 2 mgr./Kg. de peso del mencionado compuesto protegieron a cobayos contra inyecciones intravenosas de dos a cinco veces la dosis letal de histamina.

20 c) N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-trimetilendiamina.

Dosis subcutáneas de 0.25-0.50 mgr./Kg. de peso del mencionado compuesto protegieron a cobayos contra inyecciones intravenosas del doble de la dosis letal de histamina; y dosis subcutáneas de 2 mgr./Kg. de peso protegieron a cobayos contra inyecciones intravenosas de cinco veces la dosis letal de histamina.

25 Por consiguiente, la acción antihistamínica de los compuestos de nuestro invento queda claramente establecida.

Ensayos farmacológicos extensos han demostrado que



1943

183643

los mencionados compuestos son considerablemente menos tóxicos que las drogas antihistamínicas de que ahora se dispone de modo que, es evidente, los efectos secundarios indeseables con que se tropezaba hasta ahora quedarán muy reducidos.

5 Las tablas siguientes resumen los resultados de nuestros ensayos farmacológicos: en estas tablas los compuestos ensayados serán indicados por las designaciones siguientes:

Compuestos de nuestro invento.

- N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-etilendiamina - Nº 1
- 10 N-(betapiperidinoetil)-N-(2-tienilmetil)-anilina - Nº 2
- N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-trimetilendiamina - Nº 3

Compuestos antihistamínicos anteriores.

- N,N-dimetil-N'-(2-piridil)-N'-(bencil)-etilendiamina - A
- éter β -dimetilaminoetil-benzhidrílico - B
- 15 N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(bencil)-etilendiamina - C
- N,N-dimetil-N'-(2-piridil)-N'-(p-metoxibencil)-etilendiamina - D

T A B L A I

Esta tabla da los resultados de los ensayos para determinar los efectos tóxicos sobre ratones de dosis subcutáneas únicas de las sustancias ensayadas:

Substancia ensayada	Dosis mgr./Kg.	% de muertes	Síntomas.
Nº 1	50	0	ninguno
Nº 1	100	0	ninguno
Nº 2	50	0	ninguno
Nº 2	100	0	incoordinación
Nº 3	50	0	ninguno
Nº 3	100	0	ninguno
A	80	57	convulsiones
C	50	0	espasmos
C	75	0	convulsiones
D	100	30	convulsiones



T A B L A II.

Esta tabla da los resultados de ensayos para determinar la dosis convulsiva y letal sobre cobayos, de las sustancias ensayadas:

5	<u>Substancia ensayada</u>	<u>Dosis de convulsión mgr./Kg.</u>	<u>Dosis letal mgr./Kg</u>
	Nº 1	35 - 40	60
	Nº 2	50	60
	Nº 3	50	por encima de 60
	A	12.5	25
10	B	25	50
	D	25	-

183643

T A B L A III.

Esta tabla da los resultados de los ensayos para determinar los efectos tóxicos sobre ratones de dosis orales únicas de las sustancias ensayadas:

15	<u>Substancia ensayada</u>	<u>Dosis mgr./Kg.</u>	<u>% de muertes</u>	<u>Síntomas</u>
	Nº 1	250	0	ninguno
	A	250	40	convulsiones

T A B L A IV.

Esta tabla da los resultados de ensayos para determinar los efectos tóxicos de dosis intravenosas únicas de las sustancias ensayadas:

20	<u>Substancia ensayada</u>	<u>Especie</u>	<u>Dosis mgr./Kg.</u>	<u>% de muertes</u>	<u>Síntomas</u>
	Nº 1	ratón	17.5	0	ninguno
	A	"	15	20	convulsiones
	Nº 1	conejo	5	0	ninguno
	Nº 1	"	10	0.	espasmos
	A	"	5	50	convulsiones
	B	"	10	33	convulsiones
	C	"	10	0	convulsiones
	D	"	10	0	convulsiones

183643



T A B L A V.

	Substancia ensayada	Vía	Especie	DL50 + mgr./Kg.
	Nº 1	subcutánea	ratón	155
	Nº 2	"	"	por encima de 250
5	Nº 3	"	"	250
	A	"	"	80
	C	"	"	125
	D	"	"	115
10	Nº 1	intravenosa	conejo	25
	A	"	"	10
	B	"	"	12
	C	"	"	15
	D	"	"	12.5
15	Nº 1	intravenosa	ratón	50
	A	"	"	16.5
	C	"	"	35
	D	"	"	25
20	Nº 1	oral	ratón	600
	A	"	"	275
	C	"	"	325
	D	"	"	325
25				

+ DL50 en la Tabla anterior significa la dosis letal requerida para matar el 50% de los animales de ensayo.

183643



Por los ensayos comparativos de toxicidad es evidente que los compuestos de nuestro invento son considerablemente menos tóxicos que los otros compuestos ensayados (Tabla V).

5 Por las tablas I, II, III y IV es evidente que de las substancias ensayadas, los compuestos de nuestro invento muestran menos efecto tóxico sobre todos los animales ensayados, no importa la vía por la cual se administre la sustancia, que cualquiera de las antihistaminas hasta ahora
10 conocidas. La superioridad de los compuestos de nuestro invento, es, por consiguiente, evidente.

Como quiera que en los productos arriba descritos pueden introducirse ciertos cambios sin apartarse por ello del espíritu del invento, se pretende que toda la materia
15 contenida en la anterior descripción sea interpretada en sentido ilustrativo, y no en sentido limitativo. Por ejemplo, como los compuestos del tipo aquí descrito pueden usarse como la amina libre o en forma de sus sales, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como los hidrocioruros, sulfatos o
20 similares, se pretende en esta solicitud cubrir tanto los compuestos en su forma libre como en la forma de sus sales.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 10 de mayo de 1947, bajo el número 747.329, se acoge a los beneficios del artículo
25 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

183643



183643

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º.- Un procedimiento de preparar un producto farmacéutico, que comprende hacer reaccionar los compuestos siguientes en cualquier orden:

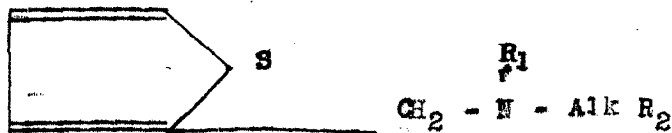
(a) haluro de 2-tienil metilo

(b) anilina

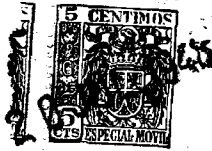
10 (c) haluro de $R_2\text{Alk}$ (donde Alk es un radical alcohilénico que contiene 2 o 3 átomos de carbono y R_2 es un radical dialcoholamínico en el cual el número total de átomos de carbono en los grupos alcohol no excede de seis, o es un radical piperidílico sustituido o no, estando dicho radical R_2 unido al radical alcohilénico por un átomo de

15 nitrógeno).

con lo cual se produce un compuesto que tiene la fórmula estructural



(donde R_1 , R_2 y Alk son como se ha indicado arriba)



183643

183643

2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, en el cual los compuestos (a) y (c) son cloruros.

3º.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1 o 2, en el cual el compuesto (c) es cloruro de beta-dimetilaminoetilo, y se produce el compuesto N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-etilendiamina.

4º.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1 o 2, en el cual el compuesto (c) es cloruro de beta-piperidinoetilo, y se produce el compuesto N-betapiperidino-etilo-N-(2-tienilmetil)-anilina.

5º.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1 o 2, en el cual el compuesto (c) es cloruro de gamma-dimetilaminopropilo y se produce el compuesto N,N-dimetil-N'-(fenil)-N'-(2-tienilmetil)-trimetilendiamina.

6º.- Los procedimientos de preparar productos farmacéuticos en esencia como se han descrito en los ejemplos de esta Memoria.

7º.- Un procedimiento para la preparación de una composición antihistamínica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 20 JUL. 1948

P.-A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

Ch/.