

PATENTE DE INVENCION
=====

Case 117/1.
=====



185735

185735

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la preparación de sustancias anti-
"histamínicas".

=====

Solicitantes:

SCHERING CORPORATION,

domiciliados en 86 Orange Street,
BLOOMFIELD, New-Jersey, Estados Unidos
de America.

=====

La presente invención se refiere a la prepara-
ción de nuevas sustancias que poseen propiedades fisioló-
gicas interesantes e importantes y más especialmente a la
de los alcanos piridílicos sustituidos, que se ha descu-
5. bierto son eficaces en extremo respecto a las reacciones
alergéticas provocadas por la histamina.

Se sabe que al quedar libre la histamina en los
tejidos, lo cual puede ser provocado por numerosos agentes
o fenómenos, es la causa principal de diversas manifesta-
10. ciones alergéticas en el organismo humano.

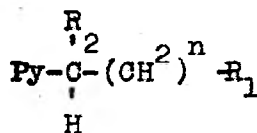
185735 - 2 - 9 Dic



Se ha descubierto que ciertas sustancias de estructura química muy similares son eficaces desde el punto de vista de la atenuación de los síntomas de diversas reacciones alérgicas. La acción específica de estas sustancias químicas ejercida sobre las reacciones alérgicas ha sido demostrada claramente por las investigaciones efectuadas desde una decena de años. Pero aun cuando las sustancias actualmente prescritas constituyen un progreso notable ejercen ciertas acciones secundarias molestas, o reacciones denominadas tóxicas, entre las cuales se puede citar una gran tendencia a provocar un entorpecimiento, aturdimiento, náuseas, irritación gastro-intestinal, y en dejar un reseco en la boca.

Se ha considerado de un modo general que solo las sustancias derivadas de la etanolamina y de la etilenodiamina poseen una actividad anti-histamínica y anti-anafiláctica notable. Ahora bien, se ha descubierto que las aminas piridilo alifáticas representadas por la fórmula general

30.



en la que Py designa un núcleo de piridina que puede ser sustituido por un grupo halógeno, alcoxi o alquílico inferior, n un número entero comprendido entre 1 y 5, R_1 un grupo dialquilamínico, piperidínico, morfolínico o imidazolinílico y R_2 un grupo alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o heterocíclico o un derivado de alquilo, alcoxi, dialquilamino, cloro o bromo de estos grupos, y las sales de estos compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos que poseen en un grado extremadamente

40.

1 85735 3 -

9 D 10



elevado una actividad anti-histamínica y anti-anafiláctica.

- Estudios clínicos efectuados con elementos típicos de los compuestos según el invento han demostrado que
45. poseen una actividad anti-histamínica de extremada conveniencia. Es muy importante hacer observar que en el 85 al 90% de los casos tratados se ha comprobado la ausencia relativa de entorpecimiento, vértigos o depresiones. Esta ventaja es extremadamente importante en la
50. aplicación clínica de los medicamentos anti-histamínicos.

El procedimiento según la invención consiste en hidrolizar y en descarboxilar los nitrilos representados por la fórmula:



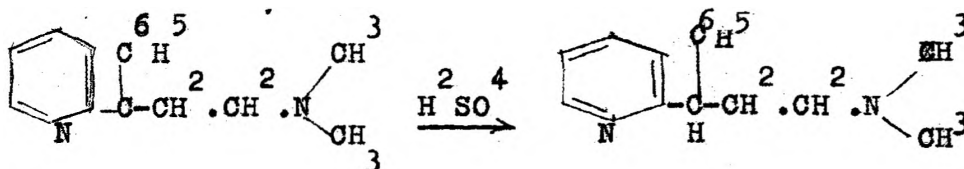
- en la que Py representa un elemento del grupo formado por un núcleo de piridina no sustituida y un núcleo de piridina sustituida por un grupo halogeno, alcoxi o alquilo, inferior,
60. o un número entero comprendido entre 1 y 5, R_1 un elemento del grupo formado por los grupos dialquilamínico, piperidínico, morfolínico e imidazilínico, R_2 un elemento del grupo formado por los grupos alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterocíclicos y sus productos de sustitución alquílicos, alcóxílicos, dialquílicos y de cloro
65. y bromo.

- Cuando se tratan los nitrilos con un ácido fuerte, una amida alcalina o un compuesto organo-metálico, tal como los alcanos de metales alcalinos y los halogenos alquílicos de magnesio, se hidrolizan y sufren una
- 70.

- 4 - 185735



descarboxilación para dar los compuestos segun la invención, como lo indica la ecuación siguiente:



75.

Los nitrilos convenientes para la preparación de los compuestos segun la invención pueden obtenerse del modo siguiente:

a) condensando un halogenuro piridílico o alquilopiridílico con un nitrilo alcánico o un nitrilo alcánico sustituido, de modo que se forme un nitrilo-alcano piridílico y condensando después este ultimo compuesto con un halogeno dialquilamino alquilico, un halogeno piperidinoalquilico, un halogeno morfolinoalquilico o un halogeno imidazolinilalquilico.

80.

85.

b) condensando un nitrilo alcánico o nitrilo alcánico sustituido con un halogeno dialquilaminoalquilico, un halogeno piperidinoalquilico, halogeno morfolinoalquilico o un halogeno imidazolinilico y condensando el producto con un halogeno piridílico o alquilopiridílico, o

90.

c) condensando en una sola operación un nitrilo alcánico o un nitrilo alcánico sustituido y un halogeno piridílico o halogeno alquilopiridílico con un halogeno dialquilamino alquilico, un halogeno piperidinoalquilico, un halogeno morfolinoalquilico o halogeno imidazolinilico-alquilico.

95.

Las condensaciones se efectúan de un modo conveniente calentando los reactivos en un disolvente orgánico, tal como el xileno o el tolueno, o en amoniaco líquido en presencia de catalizadores de condensación, tales como metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, alcóxidos

100.



de metales alcalinos o compuestos organo-metálicos alcalinos, por ejemplo, el butilitio o el trifenilometilo sódico.

Los ejemplos particulares siguientes indican de que modo se efectúan las reacciones según la invención, y cuales son los productos que se pueden obtener:

EJEMPLO 1. - 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilpropilamina.

Se añaden 2000 grs. de ácido sulfúrico a 80% a 400 gr. de alfa-fenil-alfa-(beta-dimetilaminoetil)-2-piridil-acetonitrilo. Se calienta la mezcla, agitando, a 140-150° C. durante 24 horas. Después de descomposición con el hielo y el agua se hace alcalina la solución acuosa de ácido sulfúrico con gas amoníaco. Se extrae el aceite

que se separa con éter, se seca el extracto y después de haber eliminado el éter, se destila el residuo y se obtiene la 3-fenil-3-(2-piridil)-N,N-dimetilpropilamina con punto de ebullición de 139-142° C./ 1-2 mm.

Además de la hidrólisis y la descarboxilación de los nitrilos con el ácido sulfúrico a 80% la transformación puede efectuarse de otras maneras, por ejemplo:

a) Se hace sufrir un reflujo durante 50 a 60 horas a 1 parte de nitrilo y 10 partes de ácido bromhídrico a 48%. Se elimina el ácido bromhídrico acuoso en vacío. Se hace alcalino el residuo por el gas amoníaco y se extrae el aceite que se separa con el éter. Se trata el residuo del éter con una solución alcohólica saturada de ácido pícrico calentada a la ebullición y se filtra. Se lava el picrato insoluble con el alcohol hirviendo. Con esta operación de purificación se elimina la materia prima que, contrariamente a la amina, forma un picrato soluble en el alcohol. Después se descompone el picrato soluble con una solución diluida de



sosa cáustica, se aísla la amina por extracción con éter y se la purifica por destilación.

135. b) se añade a una parte de nitrilo cinco partes de ácido sulfúrico a 80% y una parte de ácido bromhídrico a 48%. Se calienta la mezcla a una temperatura de 130-140° C. durante unas 30 a 40 horas y se trata la mezcla de la reacción como en el párrafo a).

140. c) Se hace sufrir un reflujo a una parte de nitrilo con ácido clorhídrico concentrado durante unas 60 horas. se aísla la amina así formada y se la purifica del modo indicado en el párrafo a).

145. d) Se pone en suspensión en un recipiente de 500 cm³ de tres cuellos, 0,2 mol. de sodamida en 150 cm³ de xileno. Se añade a la suspensión 0,1 mol. de nitrilo y se hace sufrir un reflujo a la mezcla de reacción agitándola durante unas 15-20 horas. Se descompone el exceso de sodamida con agua, se separa la capa de xileno y se la concentra en vacío. Se fracciona el residuo y se obtiene la propilamina sustituida.

150. e) Se añade a 100 cm³ de éter anhídrido 0,6 mol. de litio cortado en trozos pequeños. Se añade a la mezcla, agitándola, 0,28 mol. de bromuro etílico y se hace

155. experimentar un reflujo moderado al éter. La mezcla de reacción sufre un reflujo durante una hora, se refrigerera a -25° C, en un baño de nieve carbónica y de acetona y se añade gota a gota 0,1 mol. de nitrilo. Se deja la mezcla de color rojo oscuro calentarse a la

160. temperatura ambiente y se la agita durante varias horas. Se descompone el complejo con el hielo y el ácido clorhídrico, se separa la capa de ácido y se la hace alcalina con el amoniaco. Se extrae el aceite así

- 7185735⁹



165. obtenido con éter, se seca y se concentra. Se fracciona el residuo para obtener el compuesto de este ejemplo.

f) En un recipiente de 500 cm³ con tres cuellos que contenga 100 cm³ de anisola y 0,25 mol. de virutas de magnesio se introduce 0,285 mol. de bromuro etílico manteniendo la temperatura por debajo de 70° C. Una vez que

170. se ha formado completamente el reactivo de Grignard, se añade 0,20 mol. de nitrilo en 100 cm³ de anisola, manteniendo la temperatura entre 50 y 60° C. Se mantiene la temperatura a unos 60° C. durante dos horas más.

175. Se descompone la mezcla de la reacción con el ácido clorhídrico 2 veces normal, se separa la capa de ácido y se la hace alcalina con el amoníaco. Se extrae el aceite así formado con éter, se seca el extracto con éter y se le concentra. Se fracciona el residuo para obtener la propilamina.

180. Los compuestos siguientes que poseen una actividad notable antihistamínica pueden prepararse partiendo de los nitrilos correspondientes por los procedimientos del Ejemplo 1:

185. 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dietilopropilamina, aceite amarillo que hierve a 156° C. / 1 mm. a partir del alfa-fenilo-alfa-(beta-dietilaminoetilo)-2-piridilo-acetonitrilo;

190. 4-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina, que hierve a 135° C. alrededor, a 0,5 mm. a partir del alfa-bencilo-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridilo-acetonitrilo;

3-(2-tienilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, aceite amarillo pálido que hierve a 154° C. / 2 mm. a partir del alfa-(2-tienilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-

- 8 - 1 85735 9



195. piridiloacetónitrilo;
4-(2-tienilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina,
que hierve a 130-135° C. / 0,1 mm. a partir del alfa-(2-
tienilo-metilo)-alfa-(beta-dimetiloaminoetilo)-2-piridilo-
acetónitrilo;
200. 3-(p-metilofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilo-
propilamina, que hierve a unos 130-135° C. / 0,5 mm.
a partir del alfa-(p-metilofenilo)-alfa-(beta-dimetilamino-
etilo)-2-piridiloacetónitrilo;
3-(p-metoxifenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilo-
propilamina, que hierve a unos 137-142° C. / 0,5 mm. a
partir del alfa-(p-metoxifenilo)-alfa-(beta-dimetilamino-
etilo)-2-piridiloacetónitrilo;
205. 3-(p-isopropilofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilo-
propilamina que hierve a 144-147° C. / 1 mm, a partir del
alfa-(p-isopropilofenilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-
2-piridiloacetónitrilo;
210. 3-fenilo-3-(6-metilo-2-piridilo)-N,N-dimetilo-
propilamina, que hierve a 171-175° C. / 1 mm. a partir del
alfa-(beta-dimetiloaminoetilo)-2-(6-metilo-2-piridilo)-
feniloacetónitrilo;
215. 3-(p-bromofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilo-
propilamina que hierve a unos 147-152° C. / 0,5 mm. a
partir del alfa-(p-bromofenilo)-alfa-(beta-dimetiloamino-
etilo)-2-piridiloacetónitrilo;
220. 4-fenilo-4-(2-piridilo-2-dimetilamino)-butano-
a partir del alfa-fenilo-alfa-(2-piridilo)-gama-(dimetil-
amina)-valeronitrilo;
4-fenilo-4-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina,
a partir del alfa-fenilo-alfa-(2-piridilo)-gama-dimetil-
aminometilo)-butironitrilo;
- 225.

185735
- 9 -



- 3-fenil-2-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir de alfa-bencilo-alfa-(2-piridilo)-beta-dimetilaminopropionitrilo;
230. 3-ciclohexilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-ciclohexilo-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
- 4-ciclohexilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamino, a partir del beta-ciclohexilo-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-alfa-(2-piridilo)-propionitrilo;
235. 3-(5-bromo-2-tienilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-(5-bromo-2-tienilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
- 4-(p-bromofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina, a partir del alfa-(p-bromobencilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
240. 3-(clorofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-(p-clorofenilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
- 3-(o-clorofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-(o-clorofenilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
245. 3,3-bis-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-alfa-bis-(2-piridilo)-alfa-beta-dimetilaminoetilo)-acetoneitrilo.
250. 3-(2-furilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-(2-furilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
- 3-(2-tiacilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina, a partir del alfa-(alfa-tiacilo)-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridiloacetoneitrilo;
255. 3-(2-tiacilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dietilopropilamina, a partir del alfa-(2-tiacilo)-alfa-(beta-dietilamino-

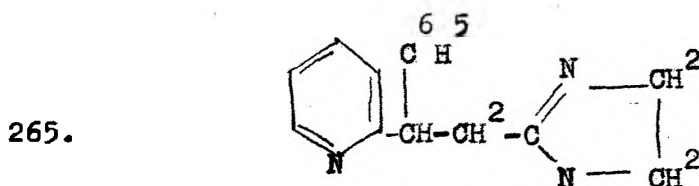
185735

- 10 -



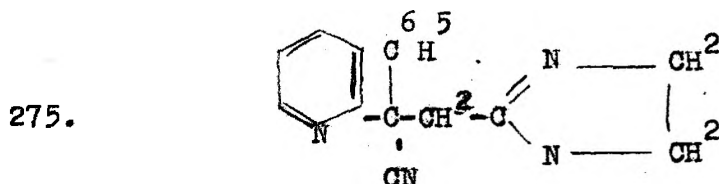
- etilo)-2-piridiloacetnitrilo;
 3-(2-pirimidilo)-3-(2-piridilo-N,N-dimetilo-
 260. propilamina) a partir del alfa-(pirimidilo)-alfa-(beta-
 dimetiloaminoetilo)-2-piridiloacetnitrilo.

EJEMPLO 2. alfa-(2-piridilo)-beta-(2-imidazolinilo)-
 etilobenzol



- El producto intermedio que es la 2-(clorometilo)imidazolina, puede prepararse por la reacción del clorhidrato de etilo cloroacetamido (McElvain & Nelson,
 270. J. Am. Chem. Soc. 64, 1825 (1942) y del etileno diamínico
 (Helv. Chim. Acta 27.1773 (1944)).

Se prepara el alfa-fenilo-alfa-2-(piridilo)-beta
 (2-imidazolinilo)-propionitrilo



- del modo siguiente:
 se condensa una mezcla de 1 mol de feniloaceto-
 nitrilo y 1 mol de 2-(clorometilo)-imidazolina en el
 280. tolueno en presencia de 1,1 mol. de amida de sodio en
 suspensión en el tolueno. Después se hace sufrir un
 reflujo a la mezcla de la reacción durante 1 hora, se
 la refrigera y se la añade 1 molécula de 2-bromopiridina
 y 1,1 molécula de amida de sodio en el tolueno. Se hace
 285. sufrir a la mezcla un reflujo y se la agita durante



2 horas, se la refrigera y se la descompone con agua. Se separa la capa de tolueno, se la seca, se elimina el disolvente y se fracciona el residuo, obteniendo un aceite viscoso amarillo que hierve a 165-170° C./0,5 mm.

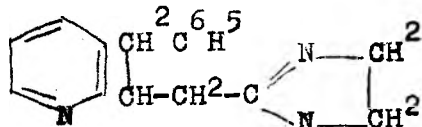
290. Se obtiene el alfa-(2-piridilio)-beta-(2-imidazolinilo)-etilo-benzol, a partir del nitrilo del modo siguiente:

Se calienta una mol. de nitrilo en 1200 gr. de ácido sulfúrico a 80% a 140-150° C. y se agita la mezcla durante 24 horas. Se vierte la solución refrigerada en hielo y se la hace alcalina con un gas de amoniaco. Se extrae el aceite con éter. Se lava el extracto por el éter con agua y se seca sobre sulfato sódico: se elimina el disolvente y se fracciona el residuo obteniendo un aceite amarillo

295. claro que hierve a 135-140° C./1 mm.

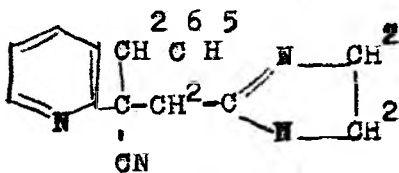
EJEMPLO 3. beta-(2-piridilo)-gama-(2-imidazolinilo)-propilobenzol

300.



Se condensa el beta-fenilpropionitrilo con la 2-bromo-piridina y la 2-(clorometilo-imidazolina del modo descrito en los ejemplos precedentes, para obtener el beta-fenilo-alfa-(2-piridilo)-alfa-

305. (2-imidazolinilometilo)-propionitrilo.



310. en forma de aceite viscoso amarillo que hierve a 170-175° C./0,5 mm.

Se obtiene el beta-(2-piridilo)-gama-2-imidazolinilo)-propilobenzol a partir del nitrilo, por saponificación y descarboxilación del modo descrito en los ejemplos precedentes.

Los compuestos segun la invención pueden emplearse en forma de bases libres o de sus sales, con ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico o ácidos orgánicos tales como los ácidos salicílicos, tartrico, maléico, succínico, cítrico y láctico.

315.

185735 - 13 - 185735⁹ D

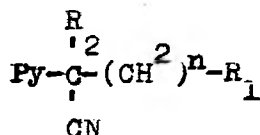


350. cuanto no altere su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en los Estados Unidos con fecha 28 de Octubre de 1947, nº 782.688, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento

355. y por lo que se solicita patente de invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas"; caracterizándose por lo siguiente:

1º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizado porque se hace sufrir

360. una hidrolisis y una descarboxilación a un nitrilo representado por la fórmula general



365. en la que Py es un elemento del grupo formado por un núcleo de piridina no sustituida y un núcleo de piridina sustituida por un grupo halógeno, alcoxi o alquilo inferior, n es un número entero comprendido entre 1 y 5, R₁ es un elemento del grupo que consiste en dos grupos dialquilamino, piperidino, morfolino e imidazolino, R₂ un elemento del grupo formado por los grupos alquilo, arilo aralquilo, cicloalquilo, y heterocíclico y sus productos de sustitución, alquilo, alcoxi, dialquilamino, cloro y bromo,

370. haciendo reaccionar el nitrilo con un elemento del grupo

375. formado por los ácidos fuertes, las amidas alcalinas y los compuestos organo-metálicos.

2º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque se calienta el nitrilo con el ácido sulfúrico a 80%.

380. 3º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque se

185735

- 12 -

9 DIC.



Ejemplos tipos de las sales de la 3ª gama-3-(2-piridilo)-N,N,dimetilo propilamina del ejemplo 1 son los siguientes:

320. 1. El monoclóridato se obtiene haciendo pasar ácido clorhídrico anhidro a una solución en el éter de la gama-fenilo-gama-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina. El clorhidrato puede cristalizarse en alcohol absoluto y en éter absoluto y funde a 117-119° C.
325. 2. El tartrato del compuesto del ejemplo 1 se obtiene del modo usual y funde a 114-115° C.
3. El oxalato ácido se prepara en el etanol y después de recristalización en la acetona funde a 152-152,5 ° C.
4. El succinato ácido se prepara de un modo análogo al del oxalato ácido en una solución de alcohol etílico y después de recristalización en el pentanol funde a 99,5-100° C.
- 5.- El maleato ácido se prepara del mismo modo y después de recristalización en el pentanol funde a 106-107° C.
- 335.

Los compuestos pueden emplearse en diversas formas, en tabletas, para administrarlos por la boca, en cremas para aplicaciones locales y en soluciones para inyecciones. De preferencia, se emplean las sales de los compuestos en las cremas que pueden tener la composición habitual. Las soluciones a inyectar consisten de preferencia en sales no tóxicas en mezcla con bicarbonato sódico y del ácido bórico y se esterilizan antes de su empleo.

N O T A

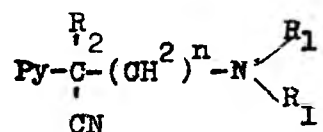
345. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en



hace reaccionar el nitrilo con la amida sódica.

385. 4º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque se hace reaccionar el nitrilo con un compuesto alquilo metálico.

390. 5º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque para preparar las arilo-piridilo-N,N-dialquilo-alquilaminas, se hace reaccionar un arilo-piridilo-N,N-dialquilamina-alcano nitrilo, representado por la fórmula general



395. en la que Py designa un núcleo de piridina, R₁ grupos alquilo, R₂ un grupo arilo y ⁿ un número entero comprendido entre 1 y 5, con un elemento del grupo formado por los ácidos fuertes, las amidas alcalinas y los compuestos organometálicos.

400. 6º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque para preparar la 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilpropilamina se hace reaccionar el alfa-fenilo-alfa-(beta-dimetilaminoetilo)-2-piridilo-acetonitrilo con un elemento del grupo anteriormente citado.

405. 7º.= Procedimiento para la preparación de sustancias anti-histamínicas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 de octubre de 1948.

SCHERING CORPORATION.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO