

PATENTE DE INVENCION

Case 117/2

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



185736
185736

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

" Procedimiento de preparación de substancias anti-
"histamínicas".

=====

Solicitantes: SCHERING CORPORATION, domiciliados en
86 Orange Street, BLOOMFIELD, New-Jersey,
Estados Unidos de America.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de substancias anti-histamínicas que poseen propiedades fisiológicas interesantes e importantes y más especialmente a la de los alcanos piridílicos sustituidos, que se ha descubierto son eficaces en extremo respecto a las reacciones alérgicas provocadas por la histamina.

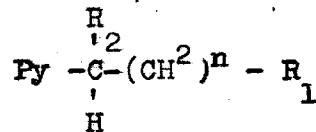
5. Se sabe que al quedar libre la histamina en los tejidos, lo cual puede ser provocado por numerosos agentes o fenómenos, es la causa principal de diversas manifestaciones alérgicas en el organismo humano. Se ha descubierto que hay ciertas substancias de estructura química muy similar que son eficaces desde el punto de vista de la atenuación de los síntomas de diversas reacciones alérgicas. La

-1-85736⁹



- acción específica de estas sustancias químicas ejercida
15. 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
20. las cuales se puede citar una gran tendencia a provocar un entorpecimiento, aturdimiento, náuseas, irritación gastrointestinal y en dejar un resaca en la boca.

- Se ha comprobado de un modo general que solo las sustancias derivadas de la etanolamina y del etileno
25. diamino, poseen una actividad anti-histamínica y anti-anafiláctica notable. Ahora bien, se ha descubierto que las piridilaminas 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 alquilo inferior, n un número entero comprendido entre 1 y 5, R₁ un grupo dialquilamino, piperidino, morfolino o imidazolino y R₂ un
35. grupo alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o heterocíclico o un derivado clorado o bromado de estos grupos y las sales de estos compuestos con ácidos inorgánicos y orgánicos, poseen en un grado extremadamente elevado una actividad antihistamínica y anti-anafiláctica. Los grupos arilo, aralquilo o hetero-
40. cíclicos pueden ser sustituidos por grupos alquilo inferiores alcoxi y dialquilamino.

- Estudios clínicos efectuados con elementos típicos
- de compuestos según la invención han demostrado que poseen una actividad anti-histamínica extremadamente ventajosa.
45. Es especialmente importante hacer constar que en el 85 al 90%

185736 9 D1



de los casos tratados se observa la ausencia relativa de entorpecimiento, vértigos o depresiones. Esta ventaja es de extremada importancia en la aplicación clínica de medicamentos anti-histamínicos.

50. El procedimiento según la invención consiste en condensar un compuesto piridiloalcanico tal como la 2- o 4-bencilo piridina, con el halógeno dialquilaminoalquilico, la haloalquiloimidazolina, la haloalquilopiperidina o la haloalquilomorfolina adecuadas, en presencia de una amina,
55. hidruro o alcóxido de metal alcalino, tal como las amidas, hidruros y alcóxidos de sodio o de potasio, o de compuestos organo-metálicos de los metales alcalinos o alcalino-térreos, tales como los alcanos alcalinos y los reactivos de Grignard, por ejemplo, el butilo litio, el bromuro de etilo magnésico, la dietilamida de litio y el trifenilometilo de sodio a título de catalizador de condensación. Los compuestos de piridiloalcano, que pueden utilizarse en el procedimiento según la invención, pueden ir representados por la fórmula general siguiente:
- 60.



- en la que Py designa 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 R_1 un grupo alifático saturado y R_2 un elemento de los
70. grupos alquilo, arilo, aralquilo, ciclo-alquilo y heterocíclicos y sus productos de sustitución alquilo inferior, alcoxi dialquilamino, cloro y bromo.

- Por ejemplo, se puede condensar la 2- o 4-bencilo-piridina con el cloruro de beta-dimetilaminoetilo, para
75. obtener la 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilpropilamina y la 3-fenilo-3-(4-piridilo)-N,N-dimetilpropilamina, respectivamente.

9 DIC.



80. Las 2- y 4- bencilopiridinas son fáciles de preparar condensando el cloruro de bencilo con la piridina en presencia de una proporción catalítica de cobre en polvo. La separación de los isómeros se efectúa por destilación fraccionada. El cloruro de bencilo puede reemplazarse por derivados sustituidos, tales como el cloruro de p-metoxi-, p-metilo y p-isopropilo-bencilo.

85. Otro procedimiento de preparación de los compuestos según la invención consiste en la reducción de los alfa-arilo-piridilos, beta-etilenos, al estado de etanos sustituidos correspondientes y la condensación de los etanos con un halógeno dialquilaminoalquílico o de una haloalquiloimidazolina en presencia de butilo litio, amida sódica o potásica.

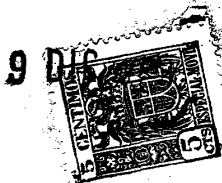
90. Otros procedimientos de preparación de los compuestos según la invención consisten en condensar el cloruro de 2-tienilo-metilo- con el alfa-picolina en presencia de la amida potásica para obtener el 1-(2-piridilo)-2-(2-tienilo)etano que se transforma por bromuración en compuesto 5-bromo-tienilo correspondiente, o se puede condensar, del mismo modo 95. el alfa-picolina con el cloruro 5-bromo-tienilo-2-metilo para obtener directamente el 1-(2-piridilo)-2-(5-bromo-2-tienilo)etano. Después este último compuesto puede condensarse por ejemplo, con el cloruro de beta-dimetilaminoetilo en presencia 100. de amida sódica o potásica, para obtener la 4-(5-bromo)-tienilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina.

El cloruro de tienilo 2-metilo y su derivado bromo pueden ser reemplazados por otros halógenos heterocíclicos y arilo alquílicos. Por ejemplo, el cloruro de p-bromo o 105. p-clorobencilo y el cloruro de beta (2-piridilo)-etilo son adecuados para este tipo de reacción de condensación. Con la 2-(clorometilo)-imidazolina y el 1-(alfa-tienilo)-2-(alfa-piridilo)etano, se obtiene el 3-(2-tienilo)-2-(2-piridilo)-1-imidazonilpropano.

110. Los ejemplos especiales siguientes indican de

185736

185736- 5 -



que modo se efectúan las reacciones según la invención y cuales son los productos que pueden obtenerse.

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

115. Se añade a 1,0 mol. de amida potásica en 3 litros de amoniaco líquido, 1,0 mol. de 2-bencilopiridina. Al cabo de 15 minutos se añade 1,1 mol. de cloruro de beta-dimetilamino-etilo. Se hace evaporar el amoniaco, se descompone el producto de la reacción por el agua y se le extrae con éter. Se
120. seca la capa de éter sobre sulfato sódico y después de evaporación, se destila el residuo obteniendo la 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina que hierve a 139-142° C. /1-2 mm.

EJEMPLO 2. 3-(2,3-dimetoxifenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina.

125. Se prepara el 2,3-dimetoxifenilo-(2-piridina) carbinol, haciendo reaccionar el 2,3-dimetoxibenzaldehido y el ácido picolínico del modo siguiente:
130. Se calienta una mezcla de 10 partes de 2,3-dimetoxibenzaldehido, 4 partes de ácido picolínico y 25 partes de cimenó durante unas 4 a 6 horas a una temperatura de 160-170° C. Después de refrigeración se extrae el producto de la reacción por una solución acuosa de ácido clorhídrico y se hace alcalino al extracto por el ácido así obtenido con
135. gas amoniaco. Se extrae el dimetoxifenilo piridilo carbinol con el éter, se lava el éter con agua, se seca y después de eliminación del éter se destila el residuo.

140. Se añade, gota a gota, a una solución de 10 partes de dimetoxifenilo piridilo carbinol en 60 partes de benzol anhidro refrigerado a 0° C. 6,5 partes de cloruro de tionilo. Una vez que se ha terminado la adición, se deja que la mezcla de la reacción alcance la temperatura ambiente. Después de haberla dejado reposar durante varias horas,



- se descompone con precaución el exceso de cloruro de tionilo
145. con una solución de carbonato potásico a 10%, de modo que se haga la mezcla así obtenida fuertemente alcalina. Se separa la capa de benzol, se la seca sobre sulfato sódico, se la filtra y se la concentra en vacío. Se transporta el residuo de color rojo oscuro así obtenido a un recipiente
150. de un litro con tres cuellos provisto de condensador y se añaden 50 partes de ácido acético glacial. Se añade, con agitación, 11 partes de cinc en polvo, con refrigeración exterior si es preciso. Después de haber agitado y calentado durante seis horas, se trata la mezcla de la reacción
155. de un modo conocido para obtener la 2,3-dimetoxibencilopiridina. La condensación de esta bencilopiridina con el cloruro de beta-dimetilaminocetilo se efectúa del modo descrito anteriormente a propósito del compuesto no sustituido correspondiente. El compuesto de este ejemplo
160. se obtiene en forma de líquido viscoso que hierve a una temperatura de unos 195-200° C/1-2 mm.

EJEMPLO 3. 3-3,4-(dimetoxifenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina.

- Se prepara este compuesto del modo descrito a
165. propósito del isomero 2,3 reemplazando el 2,3-dimetoxibenzaldehído por el veratraldehído.

EJEMPLO 4. 3-(2,4-diclorofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina. Se obtiene este compuesto como en el ejemplo 2 reemplazando la 2,3-dimetoxibenzaldehida por

170. la 2,4-diclorobenzaldehida. La propilamina se obtiene en forma de líquido viscoso de color amarillo.

EJEMPLO 5. 3-(2,4-dimetilofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina.

- Reemplazando el 2-3-dimetoxibenzaldehído del
175. Ejemplo 2 por el 2,4-dimetilbenzaldehído, se obtiene el compuesto de este ejemplo en forma de líquido viscoso de color amarillo.

185736

- 7 -



EJEMPLO 6. 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N-piperidino-
propano.

180. Se condensa la 2-bencilopiridina con la amida potásica en el amoniaco líquido con el cloruro de beta-N-piperidino-acetilo, para obtener el compuesto de este ejemplo que es un líquido viscoso de color amarillo que hierve a 160-165° C. 1-2 mm.

185. EJEMPLO 7. 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N-morfolino-
propano.

Se obtiene el compuesto de este ejemplo reemplazando el cloruro de beta-N-piperidinoetilo del ejemplo 6 por el cloruro de beta-N-morfolinoetilo.

190. EJEMPLO 8. 3-(4-dimetilaminofenilo)-3-(2-piridilo)-
N,N-dimetilamina.

Se obtiene la propilamina de este ejemplo reemplazando la 2,3-dimetoxibenzaldehida del ejemplo 2, por la p-dimetilaminobenzaldehida, en forma de líquido ligeramente viscoso de color amarillo, que hierve a 183-185° C./1.5 mm.

EJEMPLO 9.

3-(3-aminofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropil-
amina.

200. Se obtiene el compuesto de este ejemplo reemplazando el 2,3-dimetoxibenzaldehido del ejemplo 2, por el m-nitro-benzaldehido. Durante la preparación de la bencilopiridina sustituida, el grupo nitro se reduce al estado de amina durante el tratamiento por el cinc y el ácido acético.

205. Antes de hacer reaccionar la bencilopiridina amino sustituida, con el cloruro de beta-dimetilaminoetilo, se protege el grupo amino por un medio cualquiera apropiado tal como por acetilación.

EJEMPLO 10.

210. 3-(3-acetilaminofenilo)-3-(2-piridilo)-N,N-

185736 - 8 -

9 DIC



dimetilobutilamina.

215. 1-(2-piridilo)-2-(2-tienilo)etano: se añade a 1.0 mol. de amina potásica en 5 litros de amoniaco líquido 1,0 mol. de alfa-picolina y pasados 15 minutos, 1,1 mol. de cloruro de 2-tienilometilo. Se hace evaporar el

amoniaco. Se descompone el producto de la reacción con agua. Se extrae con éter y se extrae la capa de éter con ácido clorhídrico diluido. Se hace la capa de ácido alcalina con el amoniaco y se extrae con éter el aceite que se separa. Se seca la capa de éter sobre sulfato sódico, se la concentra y se obtiene un residuo que destila a 106-110° C. /0,5 mm. $n_D^{24} = 1.5780$.

225. 1-(5-bromo-2-tienilo)-2-(2-piridilo)-etano: se añade a una solución refrigerada a 10° C. 1-(2-tienilo)-2-(2-piridilo)-etano y 21 cm³ de ácido acético, 3 cm³ de bromo en 45 cm³ de ácido acético con agitación. Pasada una hora, se hace el producto de la reacción alcalino con amoniaco, se extrae con éter la capa de aceite que se separa, se seca la capa de éter sobre sulfato sódico, se la concentra y se obtiene un residuo que destila a 129-133° C. / 0,5 mm. $n_D^{26} = 1.6039$.

230. 4-(5-bromo-2-tienilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina: se añade a 1.0 mol. de amida potásica en 3 litros de amoniaco líquido 1.0 mol. de 1-(5-bromo-2-tienilo)-2-(2-piridilo) etano. Al cabo de 15 minutos se añade 1.1 mol. de cloruro de beta-dimetilaminoetilo. Se hace evaporar el amoniaco. Se trata la mezcla de la reacción del modo descrito en los ejemplos precedentes, y después de destilación se obtiene un aceite de un color amarillo claro que hierve a 145-148° C. /0,5 mm.

También se puede preparar el compuesto de este ejemplo, condensando el alfa-picolina con el cloruro de 5-bromo-tienilo-2-metilo y condensando el producto así



obtenido con el cloruro de beta-dimetilaminoetilo.

245. EJEMPLO 12. 4-(5-cloro-2-piridilo)-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilobutilamina.

Se prepara este compuesto por el mismo procedimiento que el compuesto bromo. Este compuesto es un líquido amarillo pálido que hierve a 140-144° C./0,5 mm.

250. EJEMPLO 13. 3-(2-piridilo)-N,N-dimetilohetilamina.

En una atmósfera de nitrógeno, se añade 1 mol. de 2-exilopiridina en el éter a 1 mol. de butilo litio al éter anhidro. Después de, reflujo durante varias horas, se añade 1,1 mol. de cloruro de beta-dimetilaminoetilo al éter y se hace sufrir a la mezcla de la reacción un reflujo durante 6 horas. Se descompone el producto de la reacción con agua, se separa la capa de éter, se la seca sobre sulfato sódico y se elimina el éter por destilación. El residuo destila a 104-105° C. / 1,5 mm. $n_D^{31} = 1.4840$.

255. EJEMPLO 14. 3-ciclohexilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilopropilamina

260.

Se añade a 1.0 mol. de 2-piridilo, N-N-dimetilopropilamina en éter 1.0 mol. de butilo litio en éter anhidro en una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de varias horas de reflujo se añade 1.1 mol. de bromuro de ciclohexilo en éter y se hace sufrir a la mezcla así obtenida un reflujo durante 6 horas. Se descompone el producto de la

265. reacción con agua. Se separa la capa de éter y se la extrae con ácido clorhídrico diluido. Se hace la capa de ácido alcalina con el amoníaco y se extrae con éter el aceite así obtenido. Se seca la capa de éter sobre sulfato sódico, se la concentra y se destila el residuo que hierve a 145-150° C./ 2 mm.

270.

EJEMPLO 15. Alfa-(2-piridilo)-beta-(2-imidazolinilo)-etilobenzol.

Se prepara el compuesto de este ejemplo condensando

275. la 2-bencilpiridina con la 2-(clorometilo)-imidazolina.

1 85736-10 -

9 D



280. Se puede preparar el producto intermedio, es decir, la 2-(clorometilo)-imidazolina haciendo reaccionar el clorhidrato de etilo cloroacetimidato (McElvain & Nelson J. Am. Chem. Soc. 64 (1942) y diamina etilénica (Helv. Chim. Acta 27, 1173 (1944)).

285. Se añade a 1,1 mol. de amida potásica en 3 litros de amoniaco líquido, 1 mol. de 2-bencilpiridina (Teague J. Am. Chem. Soc. 69, 714 (1947)). Pasados 15 minutos, se añade 1 mol. de 2-(clorometilo)-imidazolina. Se hace evaporar el amoniaco a la temperatura ambiente, después se añaden 500 cm³ de agua. Se extrae con éter la mezcla de reacción y se aísla el compuesto del modo descrito anteriormente.

290. Se puede reemplazar la amida potásica por el butilo litio en el éter, para condensar la 2-bencilpiridina con la 2-(clorometilo)-imidazolina.

EJEMPLO 16. Beta-(2-piridilo)-gama-(2-imidazolinilo)-propilobenzol.

295. Se añade a 1,1 mol. de amida potásica en 3 litros de amoniaco líquido 1 mol. de alfa-dihidrostilobazol. Pasados 15 minutos se añade 1 mol. de 2-(clorometilo)-imidazolina. Se hace evaporar el amoniaco y se descompone la mezcla de la reacción con agua. Se extrae la mezcla de la reacción con éter, se lava la capa de éter con agua, se la seca en sulfato sódico y se elimina el disolvente.

300. Se fracciona el residuo que hierve a 143-146° C./1 mm.

Se puede condensar el alfa-dihidrostilobazol y la 2-(clorometilo)-imidazolina con el butilo litio en solución en el éter.

305. Los compuestos según la invención pueden utilizarse en forma de bases o de sus sales con ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico o ácidos orgánicos tales como los ácidos salicílico, tartríco, maleico, succínico, cítrico y

185736 - 11 e . 9 D

láctico. 185736



310. Ejemplos típicos de las sales de la 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N- dimetilopropilamina del ejemplo 1 son los siguientes:
- 1.- El monoclorhidrato se obtiene haciendo pasar ácido clorhídrico anhidro en una solución de éter de la gama-fenilo-gama-(2-piridilo)-N,N- dimetilopropilamina.
315. El clorhidrato puede recrystalizarse en el alcohol absoluto y en el éter absoluto y fundir a 117-119° C.
- 2.- El tartrato del compuesto del ejemplo 1, se obtiene del modo ordinario y funde a 114-115° C.
320. 3.- El oxalato ácido se prepara en el etanol y, después de recrystalización 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 recrystalización en el pentanol funde a 99,5 - 100° C.
325. 5.- El ácido maleico se prepara del mismo modo y, después de recrystalización en el pentanol funde a 106 - 107° C.
330. Los compuestos pueden utilizarse en diversas formas en tabletas para administrarlas 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 en sales no tóxicas.
- 335.

N O T A

330. 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 cuanto no altere su principio fundamental. También se hace

185736

- 12 -

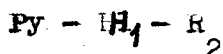
9 D10



335. constar que el invento corresponde a una patente presentada en los Estados Unidos, con fecha 28 de octubre de 1947, nº 782.688, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento de preparación de sustancias anti-histamínicas"; caracterizándose por lo siguiente:

340. 1º.= Procedimiento de preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque se condensa un piridino alcánico representado por la fórmula general

345.



en la que Py es un elemento del grupo formado por un núcleo de piridina no sustituido y un núcleo de piridina sustituido por un grupo halógeno, alcoxi o alquilo inferior, R₁ un grupo alifático saturado y R₂ un elemento de los grupos alquilo, arilo,

350. aralquilo, cicloalquilo y heterocíclico y sus productos de sustitución alquilo inferiores, alcoxi, dialquilamino, cloro y bromo, con un elemento del grupo formado por un halogenuro dialquilo amino alquilo, la halo alquilamidazolina, la haloalquilopiperidina, o la halo alquilomorfolina en presencia de un grupo formado por las amidas, hidruros y alcóxidos de metales alcalinos y los compuestos organo-metálicos de los metales alcalinos y alcalino-térreos.

355.

2º.= Procedimiento de preparación de sustancias anti-histamínicas, caracterizándose porque R₂ de la fórmula citada en la reivindicación 1ª, representa un grupo arilo.

360.

3º.= Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque R₂ de la fórmula citada en dicha reivindicación representa un grupo arilo y se condensa

185736



365. el piridiloalcánico con un halogenuro dialquilamino-
alquilico.

42.= Procedimiento segun reivindicación 1ª, caracteri-
zándose porque R² de la fórmula en ella citada, representa
un grupo arilo y se condensa el piridiloalcánico con una
halo alquiloimidazolina.

370. 52.= Procedimiento de preparación de sustancias
anti-histamínicas, caracterizándose porque para preparar
la 3-fenilo-3-(2-piridilo)-N,N-dimetilpropilamina, se
condensa la 2-bencilo piridina con un halogenuro beta-
dimetiloaminoetilo en presencia de un elemento del grupo

275. que consiste en amidas, hidruros y alcóxidos alcalinos y
en compuestos organo-metálicos de los metales alcalinos y
alcalino-térreos.

280. 62.=Procedimiento de preparación de sustancias
anti-histamínicas; tal y como queda substancialmente descri-
to en la presente memoria, que consta de trece hojas
escritas por una sola cara.

Madrid, 27 de octubre de 1948

SCHERING CORPORATION.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**