

190156

PATENTE DE INVENCION

U.S. 125. SERIAL N° 61.731/48



190156A
MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS ANTI-HISTALINICOS".

SOLICITANTES: SCHERING CORPORATION, residentes en :
2, Broad Street, BLOOMFIELD, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.

Este invento se refiere a substancias nuevas de propiedades fisiológicas interesantes e importantes, y a un procedimiento para su preparación. Más específicamente, este invento se refiere a la preparación de compuestos dotados de acusada actividad antihistamínica, y a los cuerpos intermedios útiles en su obtención.

5.

Se ha comprobado que la formación de histamina en los tejidos, que puede ser debida a una multitud de agentes o procesos, es la causa principal de muchas manifestaciones alérgicas en el hombre. Se ha observado que deter

10.

190156



- minadas sustancias de tipos químicos íntimamente relacionados o a fines son eficaces para el alivio de muchas reacciones alérgicas. La especificidad de estas sustancias químicas para el control de las reacciones alérgicas, ha quedado evidentemente demostrado por las investigaciones realizadas durante la última década. Sin embargo, aunque las sustancias que en la actualidad se recomiendan y prescriben representan un avance notable, adolecen de muchos efectos secundarios indeseables -las llamadas reacciones tóxicas- entre los cuales pueden citarse el elevado número de casos de letargo, vértigo, náuseas, irritación intestinal y sequedad bucal.

15. Se ha observado que las aminas alifáticas piridílicas de la fórmula general



- en la que Py es un anillo piridínico que puede estar sustituido por un grupo halógeno, alcoxi o alkilo inferior, n es un entero variable de 2 a 4, R₁ representa un grupo dialkilamino, piperidino, pirrolidino o morfolino, R₂ representa un grupo alkilo, arilo, aralkilo, cicloalkilo o heterocíclico, o un derivado clorado o bromado de estos grupos, y sus sales de ácidos orgánicos e inorgánicos, poseen, en grado extremadamente elevado, actividad antihistamínica y antianafiláctica. Los grupos arilo, aralkilo o heterocíclicos, pueden substituirse por grupos inferiores alkilo, alcoxi, dialkilamino, cloro y bromo.

30. Los estudios clínicos con elementos representativos de los compuestos de este grupo han permitido demostrar una actividad antihistamínica extremadamente favorable.

35.

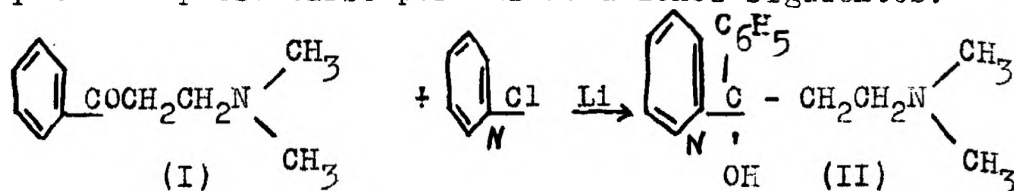
40.

- 3190156 - 24 OCT

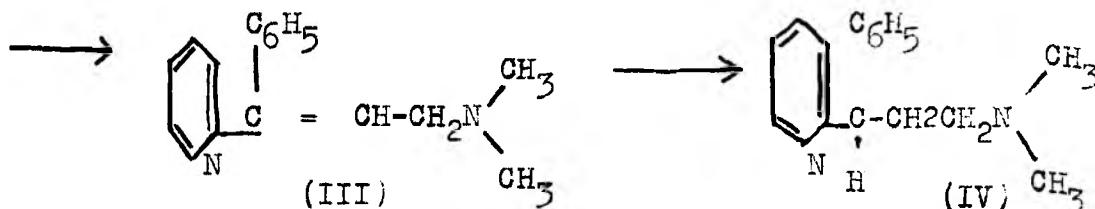


Resulta especialmente interesante, la relativa ausencia de toda sedación, vértigo o depresión en más del 90% de los casos tratados. Esta ventaja es de importancia extremada en la aplicación clínica de las drogas antihistamínicas.

45. Se ha comprobado que los compuestos de este grupo pueden obtenerse por condensación de una piridina halogenada con una cetona dialquilaminoaralkílica, empleando magnesio o litio en un tipo convencional de reacción de Grignard. Por ejemplo, condensado β -dimetilaminopropiofenona (I) con una solución de 2-piridil-litio en éter, se obtiene el 1-(2-piridil)-1-fenil-3-dimetilaminopropanol-1, (II). La deshidratación de este alcohol y la reducción del compuesto no saturado (III) produce el 1-fenil-1 (2-piridil)-dimetilaminopropano (IV). Las reacciones desarrolladas, pueden representarse por las ecuaciones siguientes:



60.

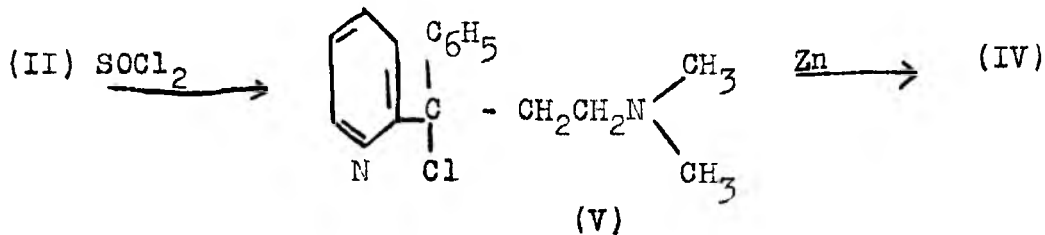


65. Un método distinto para preparar el compuesto propilamínico (IV) es el siguiente: el alcohol intermedio (II) se hace reaccionar con cloruro de tionilo a una temperatura de 0 a 10° aproximadamente, La mezcla de reacción resultante produce el cloruro (V) que, por reducción con polvo de cinc y ácido acético proporciona lapropilamina (IV), con

70.



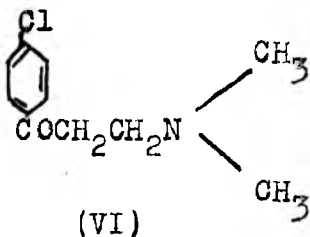
buen rendimiento.



75.

Las aminas substituídas del tipo (OV), tales como los derivados alquílicos, alcoxílicos, dialkilamino y halógenos, pueden obtenerse fácilmente por una sucesión análoga de reacciones. Por ejemplo, partiendo de p-cloroacetofenona, puede obtenerse el producto intermedio (VI) cloro-substituído, por la reacción de Mannich, empleando dimetilamina y formaldehído.

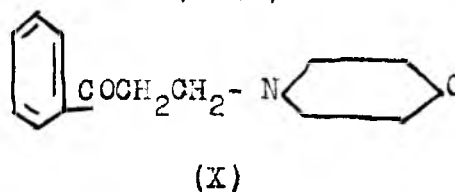
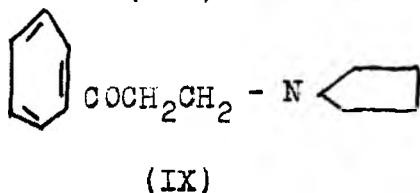
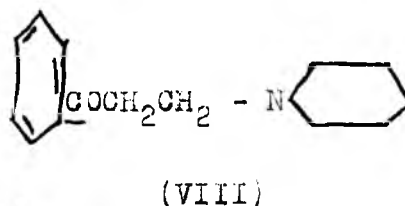
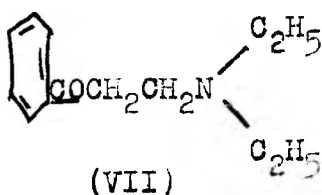
80.



85.

En las reacciones anteriores, en lugar de dimetilamina, puede usarse con la misma facilidad dietilamina, piperidina, pirrolidina y morfolina, para obtener productos intermedios (VII, VIII, IX y X) de los cuales por medio de una serie de reacciones análogas a las indicadas para los compuestos dimetílicos, pueden obtenerse los correspondientes dietilamino-, piperidino-, pirrolidino- y morfolino-derivados de (IV).

95.



100.



24 OCT 5

Los compuestos de este invento pueden usarse en forma de las bases libres o en la de sus sales de ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico y el fosfórico, y de ácidos orgánicos, tales como el salicílico, el tartárico, el málico, el succínico, el cítrico y el láctico.

Como ejemplos típicos de sales de la 3-fenil-3-(2-piridil)-N,N-dimetilpropilamina del ejemplo 1, pueden citarse los siguientes:

110. 1 - El monocloruro se obtiene haciendo pasar cloruro de hidrógeno anhidro por una solución etérea de γ -fenil- \int -(2-piridil)-N,N-dimetilpropilamina. El cloruro puede recrystalizarse en alcohol absoluto y éter absoluto, y funde a 117-119°C.
115. 2 - El tartrato del compuesto del ejemplo 1, se obtiene del modo corriente y funde a 114-115°C.
- 3 - El mono-hidrógeno oxalato, se prepara en etanol y, después de recrystalización en acetona, funde a 152-152,5°C.
120. 4 - El mono-hidrógeno succinato se prepara de modo análogo al mono-hidrógeno oxalato en solución de alcohol etílico y, después de recrystalización en pentanol, funde a 99,5-100°C.
- 5 - El mono-hidrógeno malato, se prepara análogamente, y después de recrystalización en pentanol, funde a 106-107°C.
- 125.

Los compuestos pueden usarse en una gran variedad de formas, tales como tabletas para administración por vía oral, pomadas para aplicación local, y soluciones inyectables. Con preferencia, las sales de los compuestos se

130.

- 1-00156



utilizan en las pomadas, que pueden ser de las fórmulas o composiciones corrientes. Las soluciones inyectables encierran sales atóxicas.

EJEMPLO 1 - 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano.

135. El carbinol intermedio, fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetilcarbinol (II), se prepara del modo siguiente:

Se disuelve 0,1 mol de cloruro de β -dimetilaminopropiofenona en 50 c.c. de agua y se enfría en una baño de hielo. La base libre se separa con hielo y una solución al 10% de carbonato sódico, y el aceite se disuelve en éter. La capa etérea se lava con agua y se seca con carbonato potásico anhidro. Al eliminar el éter, se obtiene la base libre.

145. Se prepara una solución de 0,2 mols de 2-piridil-litio en 250 ml. de éter, y después de enfriar a -40°C . se añade a gotas, con agitación y durante un período de 1/2 hora, una solución de 18 g. de β -dimetilaminopropiofenona en 50 c.c. de éter. Al terminar la reacción, se deja elevar la temperatura a -15°C y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a esta temperatura. El contenido del

150. frasco se descompone con hielo y ácido clorhídrico y luego se transforma en básico con amoníaco gaseoso. El aceite resultante se disuelve en éter, se evapora éste y se destila el residuo. El carbinol es un jarabe viscoso, amarillo, que hierve a $176-180^{\circ}\text{C}/2\text{ mm}$.

El propeno substituído, 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropeno-1, (III) se prepara como sigue:

160. En un frasco de 500 ml. provisto de agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo, se colocan 0,4 mol de tribromuro de fósforo y 100 ml. de benceno seco.

-190156



24 08

- Durante un poco más de 1/2 hora se añaden 15 g. de piridina seca y el frasco se enfría en un baño de hielo y sal. Durante un período de 4 horas, y con agitación, se añade a gotas una solución de 1 mol del carbinol (II), 10 ml.
165. de piridina y 100 c.c. de benceno, manteniéndose a la temperatura entre 0 y -5°C. El producto de reacción se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente, se vierte en hielo y se transforma en básico con amoníaco. Se retira la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con
170. varias porciones de benceno. Las capas orgánicas combinadas, se secan, y el disolvente se elimina in vacuo, dejando un aceite castaño oscuro. El bromuro bruto se disuelve en quinoleina o dimetilamolina y se calienta a 150-160°C. durante varias horas. La mezcla oscura resultante se vierte
175. en hielo, se disuelve en éter, se seca y se destila. La amina no-saturada (III) es un aceite amarillo que hierve a 130-135°C/1 mm.

El carbinol puede convertirse también en el bromuro correspondiente, por medio de bromuro de hidrógeno anhidro en un disolvente orgánico.

180. La amina no saturada (III) se reduce catalíticamente con hidrógeno y níquel Raney, para obtener la propilamina de este ejemplo; punto de ebullición 130-132°C/1 mm.

- Un método distinto para convertir el carbinol (II)
185. en propilamina, es el siguiente:

Se disuelve 0,1 mol de fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetil-carbinol (II) en 250 c.c. de benceno seco y se añade 0,15 mol de cloruro de tionilo, conservando la temperatura entre 0 y 10°C. Se deja que la reacción alcance la

190. temperatura ambiente, se agita durante otra 1/2 hora y

- 8190156



24

- luego se hace básica con una solución diluída de hidrato sódico. La capa de benceno se separa, se seca y se concentra in vacuo dejando un aceite viscoso color púrpura. El fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetil-metilcloruro bruto,
195. se disuelve en 200 c.c. de ácido acético glacial y se añaden 0,3 mol de polvo de cinc. La mezcla de reacción se agita y calienta en el baño de vapor durante 6 horas, se filtran las sales de cinc y el filtrado se concentra in vacuo. El jarabe espeso se alcaliniza con hidrato sódico diluído,
200. y el aceite que se separa se extrae con éter. La capa etérea se seca y concentra, y el residuo se destila.

EJEMPLO 2 - 1(p-metoxifenil)-1-(2-piridil)-3-dimetilamino-
propano.

- Este compuesto se prepara por el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando p-metoxiacetofenona en la condensación de Mannich para preparar β -dimetilamino-p-metoxipropiofenona. Esta se somete luego a la serie de reacciones descritas en el ejemplo 1. La propilamina substituída es un líquido viscoso, amarillo pálido; punto de ebullición 172-175°C/1,5 mm.
- 205.
- 210.

EJEMPLO 3 - 1(p-clorofenil)-1-(2-piridil)-3-dimetilamino-
propano.

- Empleando p-clorofenilacetofenona en la reacción de Mannich, seguida por la reacción con 2-piridil-litio, se prepara la propilamina correspondiente; punto de ebullición 139-141°C/1 mm.
- 215.

EJEMPLO 4 - 1(fenil)-1-(2-piridil)-3-dietilaminopropano.

- Substituyendo el cloruro de dimetilamina del ejemplo 1 por cloruro de dietilamina, se obtiene el compuesto de este ejemplo; punto de ebullición 156-157°C/2 mm.
- 220.

- 9 190156

24 OCT



EJEMPLO 5 - 1-(fenil)-1-(2-piridil)-3-N-piperidinopropano.

Substituyendo el cloruro de dimetilamina del Ejemplo 1 por cloruro de piperidina, se obtiene el piperidino-compuesto en forma de un líquido viscoso y amarillo que
225. hierve a 176-177°C/ 3,5 mm.

EJEMPLO 6 - 1-fenil-1-(2-piridil)-3-(pirrolidil)propano.

La β -(1-pirrolidil)propiofenona se obtiene por la condensación de Mannich de acetofenona, formaldehído y pirrolidina, como se describe en el Ejemplo 1 para el di-
230. metilamino-compuesto correspondiente. La base libre se separa del cloruro y luego se hace reaccionar con 2-piridil-litio, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. El pirrolidilpropano, se obtiene en forma de un aceite amarillo pálido que hierve a 164-166°C/ 2-3 mm.

235. EJEMPLO 7 - 1-(p-clorofenil)-1-(2-piridil)-3-(pirrolidil)propano.

Este compuesto se obtiene exactamente tal como se describe para el compuesto no-substituído del Ejemplo anterior, empleando p-cloroacetofenona en lugar de acetofenona. El compuesto halogenado de este Ejemplo es un líquido amarillento que hierve a 175-177°C 1-2 mm.
240.

Las siguientes son otras aminas típicas, preparadas por los métodos de este invento:

1-(2-tiazil)-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano,
245. punto de ebullición 138-140°C/2 mm.

1-(2-tienil)-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano,
punto de ebullición 154°C/2 mm.

1-(p-metilfenil)-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano,
punto de ebullición 137-140°C/0,5 mm.

250. 1-(4-dimetilaminofenil)-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano,

190156



190156

punto de ebullición 183-185°C/1,5 mm.

24 OCT 1948

1-(2,3-dimetoxifenil)-3-(2-piridil)-3-dimetilamino-
propano,
punto de ebullición 195-200°C/1-2 mm.

255. 1-(p-isopropilfenil)-1-2(piridil)-3-dimetilaminopro-
pano,
punto de ebullición 147-152°C/1 mm.

- N O T A -

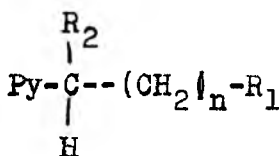
Habiendo ya descrito la naturaleza del invento,
así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se
hace constar que los procedimientos anteriormente descri-
tos son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle,

260. -sin que por ello se altere el principio fundamental del
invento, También se hace constar que dicho invento se re-
fiere a una Patente presentada en Norteamérica con fecha
23 de Noviembre de 1948, bajo el N° 61.731, acogiéndose por

265. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Inter-
nacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia
del invento y por lo que se solicita Patente de Invención
por veinte años en España: "Procedimiento para la obten-
ción de compuestos anti-histamínicos"; caracterizándose

270. por lo siguiente:

1º - Procedimiento para la obtención de compues-
tos anti-histamínicos, de la fórmula general



275.

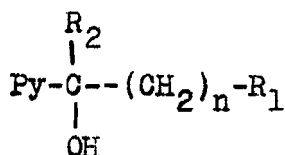
en la que Py es un elemento del grupo constituido por un
anillo piridínico y anillos piridínicos substituidos por
un halógeno, alcoxi y alkilo inferior, n un entero que va-
ría de 2 a 4, R₁ es un elemento del grupo constituido por

280. dialkilamino, piperidino, pirrolidino y morfolino, y R₂ es



190156

- un elemento del grupo constituido por los grupos arilo, aralkilo y heterocíclicos y sus productos de sustitución inferiores alkilo, alcoxi, dialkilamino, cloro y bromo, y grupos alkilo y cicloalkilo y sus productos de sustitución
285. clorados y bromados, caracterizado por comprender la fase de hacer reaccionar una cetona de la fórmula general $R_2-CO-(CH_2)_n-R_1$ en la que R_1 y R_2 tienen la significación anterior, con un derivado órgano-metálico de una piridina halogenada para producir un carbinol de la fórmula
290. general



- en la que Py, R_1 , R_2 , y n tienen los significados antes indicados.
- 295.

2º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque Py es un anillo piridínico no-sustituído.

- 3º - Procedimiento, según lo especificado en la
300. reivindicación 1, caracterizado porque R_2 es el fenil.

4º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es dialkilamino.

- 5º - Procedimiento, según lo especificado en la
305. reivindicación 1, caracterizado porque n es 2.

- 6º - Procedimiento, para la obtención de compuestos anti-histamínicos, caracterizado porque en la preparación de 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano se utiliza la fase que comprende el hacer reaccionar un compuesto 2-metalpiridínico con β -dimetilaminopropiofenona,
- 310.



19015003

para producir fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetilcarbinol.

315. 7º - Procedimiento para la obtención de compuestos anti-histamínicos, caracterizado porque en la preparación de 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano se emplea la fase que comprende el hacer reaccionar 2-piridil-litio con β -dimetilaminopropiofenona, para obtener fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetilcarbinol.

320. 8º - Procedimiento para la obtención de compuestos anti-histamínicos, caracterizado por la preparación de 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano que comprende el hacer reaccionar un compuesto 2-metal-piridínico con β -dimetilaminopropiofenona para producir fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetilcarbino, el tratar el carbinol con un agente deshidratante para producir 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropeno-1, y el hidrogenar el propeno para convertirlo en 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano.

330. 9º - Procedimiento para la obtención de compuestos anti-histamínicos, caracterizado por la preparación de 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano, que comprende el hacer reaccionar un compuesto 2-metal piridínico con β -dimetilaminopropiofenona para producir fenil-(2-piridil)- β -dimetilaminoetil-carbinol, el hacer reaccionar el carbinol con un agente de halogenación para obtener el haluro o derivado correspondiente, el tratar éste con un agente deshidrohalogenante, para preparar 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropeno-1 y el hidrogenar el propeno para transformarlo en 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetilaminopropano.



190158

OCT 24

10º - Procedimiento para la obtención de compuestos anti-histamínicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 24 de Octubre de 1949.

SCHERING CORPORATION,

Per Peder de J. GOMEZ ACEBU