

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 2652/1 + 2.

194460



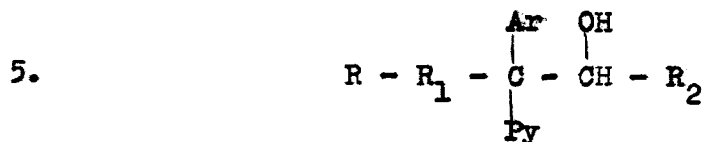
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de alcoholes amino-
arilo-piridílicos y sus ésteres".

SOLICITANTES: C I B A, Sociéte Anonyme
domiciliada en BASILEA, Suiza.

El objeto de la presente invención es un procedimiento
para la obtención de alcoholes amino-arilo-piridílicos de
la fórmula



y de sus ésteres, particularmente de ácidos alifáticos
reducidos, tales como ácido acético, propiónico y butírico,
en forma de bases libres o de sus sales de ácido, por ejemplo,
10. de los ácidos halógenohídricos, ácido sulfúrico, nítrico,

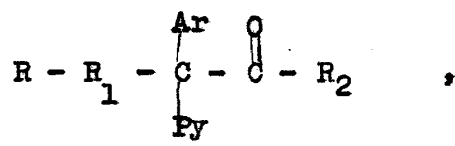


194460

salicílico, fosfórico, acético, propiónico, oxálico, benzóico, /ácido p-aminosalicílico, metanosulfónico y etanosulfónico. En la fórmula antes citada significa "R" un grupo amino sustituido especialmente el grupo dimetilamino. El átomo de nitrógeno

- 15. del grupo amino sustituido puede formar también el eslabón de un ciclo, tal como de un grupo alquilenimino, por ejemplo del ciclo piperidínico o pirrolidínico. "R₁" designa un radical alifático bivalente de hidrocarburo, tal como un grupo alquileno, por ejemplo el grupo de etileno. "Ar" ocupa el lugar de un radical aromático, por ejemplo, de fenilo o de un fenilo sustituido, tal como fenilohalógeno. "Py" significa un radical piridínico, insustituido o sustituido en primer lugar el radical piridilo-(2). "R₂" representa un radical alifático, recto o ramificado, de hidrocarburo, tal como el grupo metilo, etilo o propilo. Estas nuevas combinaciones muestran interesantes cualidades farmacológicas. Así, por ejemplo el 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) y sus ésteres, en primer término su éster de ácido propiónico histaminolíticamente activo, pudiendo hallar aplicación como medios curativos.
- 20.
- 25.
- 30.

Las citadas combinaciones son obtenidas al tratarse amino-arilo-piridilo-alcanones de la fórmula



- 35. entre los que R, R₁, Ar, Py y R₂ poseen el precitado significado, con medios reductores, transfiriendo sobre deseo los alcanoles constituidos a sus ésteres y obteniendo en caso dado de las combinaciones logradas sus sales.

- 40. Los alcanones citados como materias primas pueden



ser obtenidos por ejemplo por conversión de amino-arilo-piridilo-alcan-ácido carbónico-nitrilo con combinaciones Grignard.

- Como medios reductores se emplean especialmente
45. hidridos bimetálicos, tales como un hidrido de álcali-metal-aluminio, en primer término hidrido de litio-aluminio, además también hidrido de sodio o litio-boro. Para la preparación de los ésteres pueden convertirse los alcoholes con ácidos o sus derivados susceptibles de reacción, como
50. anhídrido, halogenatos o ketenas. También puede procederse de tal forma que se conviertan los alcoholes en sus derivados funcionales, como en sus alcohólatos metálicos, dejando actuar después sobre éstos, derivados de ácidos, como halogenatos.

55. De los alcoholes obtenidos según el procedimiento y sus ésteres, pueden obtenerse en forma usual sus sales.

- El invento es descrito más detalladamente en los siguientes ejemplos. Entre parte en peso y parte en volumen existe la misma relación que entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- 60.

EJEMPLO 1.-

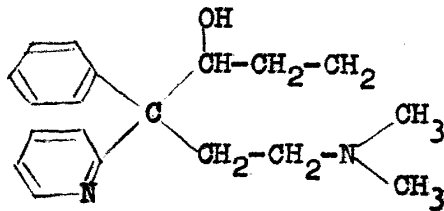
- 15,4 partes en peso de 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanon-(4), disueltas en 100 partes de
65. volumen de éter absoluto, se adicionan bajo removido en reducidas porciones a 2,1 partes en peso de hidrido de litio-aluminio, suspendidos en 300 partes de volumen de éter absoluto. La mezcla de reacción es calentada después de terminar la reacción finalmente 1 hora al baño María con
70. reflujo, después descompuesta con agua, separada la solución

- 4 194460/126



etérea y extraída la solución acuosa de modo agotador con agua. Los extractos etéreos reunidos se secan con potasa, evaporando el medio disolvente y destilando el residuo con presión disminuida. El 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) de la fórmula

75.



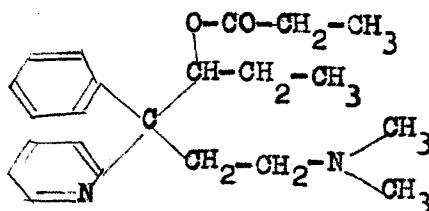
80.

se traducirá en un aceite amarillo viscoso entre 106-114° a una presión de 0,1 m/m.

7,8 partes en peso de 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) son mezcladas con 2,7 partes en peso de piridina absoluta y 3,8 partes en peso de anhídrido de ácido propiónico y mantenidas durante 4 horas entre 30-35°. Después de eliminado por destilación la piridina sobrante y el anhídrido de ácido propiónico se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-propionoxi-hexano de la fórmula

85.

90.



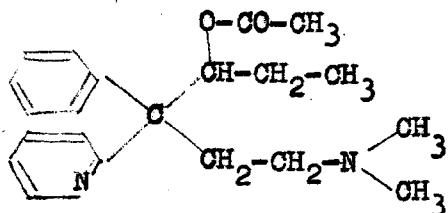
95. como aceite del punto de ebullición=137-142° (0,2 m/m).

Si en lugar de 3,8 partes de anhídrido de ácido propiónico se emplean 3,4 partes en peso de anhídrido de

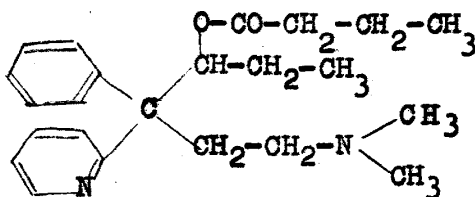
- 5 -
194460



de ácido acético o 4,2 partes en peso de anhídrido de ácido butírico, se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-acetoxi-hexano de la fórmula



105. respectivamente el 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-butirilo-oxi-hexano de la fórmula



110.

El 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanon-(4) empleado como materia prima puede por conversión de α -fenilo- α -piridilo-(2')- γ -dimetilamino-ácido butírico-nitrilo ser elaborado con etilo-magnesio-bromuro.

115.

EJEMPLO 2.

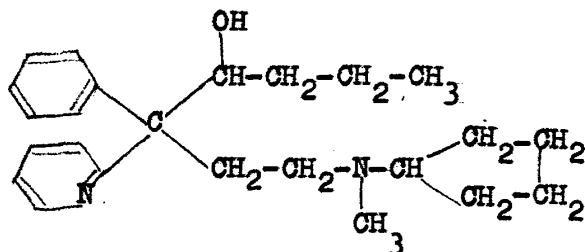
45,5 partes en peso de 1-(N-metilo-N-ciclopentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-heptanon-(4), disueltas en 100 partes de volumen de éter absoluto, son añadidas en pequeñas porciones y bajo removido a 4,2 partes en peso de hidrido de litio-aluminio, suspendidas en 400 partes de volumen de éter absoluto. Se mantiene la mezcla de reacción después de terminar la reacción exotérmica finalmente durante 30 minutos en reflujo. Después de igual método de preparación que en el ejemplo 1 se obtendrá el 1-(N-metilo-

120.



125. N-ciclopentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-heptanol-(4) de la fórmula

130.



como aceite viscoso de punto de ebullición = 168-180° (0,25 m/m).

31,0 partes en peso de 1-(N-metilo-N-ciclopentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-heptanol-(4) son disueltas en 20

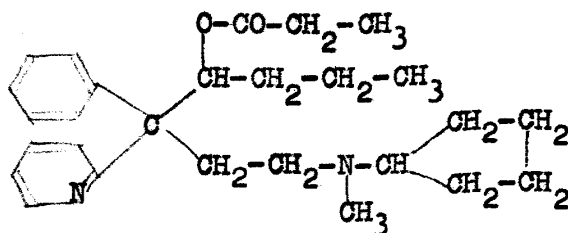
135.

partes de volumen de piridina absoluta, añadiéndose 12,0 partes en peso de anhídrido de ácido propiónico en porciones y dejando la mezcla de reacción durante 6 horas a 45-50° y bajo agitación temporal en reposo. Después de eliminada por destilación la piridina y el anhídrido de ácido propiónico sobrante se obtendrá

140.

el 1-(N-metilo-N-ciclopentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-propionoxi-heptano de la fórmula

145.



como aceite del punto de ebullición = 185-187° (0,1 m/m).

La materia prima empleada en este ejemplo, 1-(N-metilo-N-ciclopentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-heptanon-(4)

150.

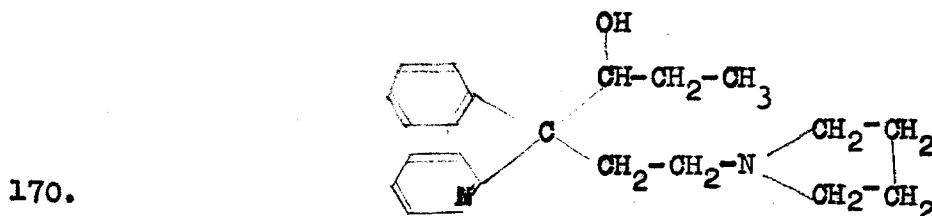
es obtenida por conversión de α -fenilo- α -piridilo-(2)- γ -(N-metilo-N-ciclopentilo-amino)-ácido butírico/^{-nitrilo,} con n-propilo-magnesio-

bromuro.

En forma análoga se obtiene partiendo de 1-(N-metilo-N-ciclopentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-heptanol(4),
 155. el 1-(N-metilo-N-ciclo-pentilo-amino)-3-fenilo-3-piridilo-(2')-heptanol-(4) y sus ésteres, por ejemplo el éster de ácido propiónico.

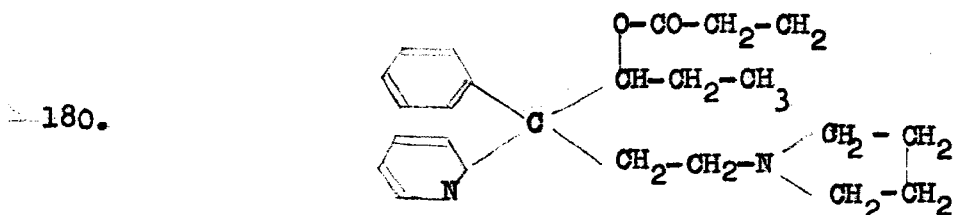
EJEMPLO 3.

33 partes en peso de 1-pirolidina-3-fenilo-3-piri-
 160. dilo-(2')-hexanon-(4), disueltas en 100 partes de volúmen de éter absoluto son reducidas con 2,1 partes en peso de hidrido de litio-aluminio, suspendidas en 400 partes de volúmen de éter absoluto, según el mismo método que en los Ejemplos 1 y 2. Se obtendrá así el 1-pirrolidino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) de la fórmula
 165.



en forma de un aceite que hierve a 151-157° (0,25 m/m).

De 21,5 partes en peso de 1-pirrolidino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4), disueltas en 20 partes de volúmen de piridina, se obtendrá por conversión con 9,5 partes
 175. en peso de anhídrido de ácido propiónico según el método descrito en los ejemplos 1 y 2 el 1-pirrolidino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-propionoxi-hexano de la fórmula



194460

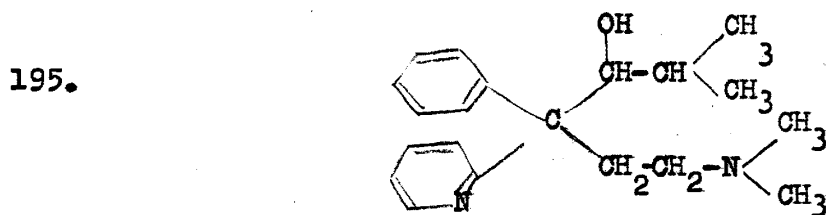


de punto de ebullición = 167-175º (0,25 m/m).

185. El 1-pirrolidino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanon-(4) puede obtenerse de igual modo que en los Ejemplos 1 y 2 de α -fenilo- α -piridilo-(2)- γ -pirrolidino-ácido butírico-nitrilo por conversión con etilo-magnesio-bromuro.

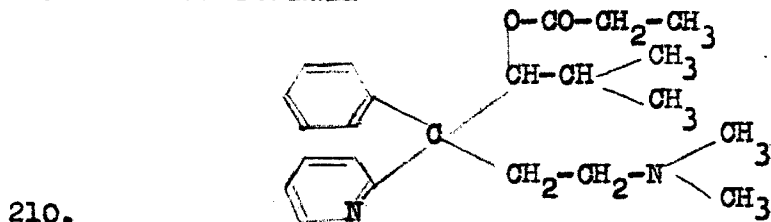
EJEMPLO 4.

190. De 33,3 partes en peso de 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-5-metilo-hexanon-(4), disueltas en 100 partes de volúmen de éter absoluto, se obtiene después de hidratación con 2,5 partes en peso de anhídrido de litio-aluminio, suspendidas en 500 partes de volúmen de éter absoluto, el 1-dimetil-amino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-5-metilo-hexanol-(4) de la fórmula



del punto de ebullición = 132-136º (0,25 m/m).

200. De 24,0 partes en peso de 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-5-metilo-hexanol-(4), disueltas en 20 partes de volúmen de piridina, se obtienen por conversión con 14,0 partes en peso de anhídrido de ácido propiónico según los mismos métodos descritos en los ejemplos 1 a 3 el 1-dimetil-amino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-propionoxi-5-metilo-hexano de la fórmula





del punto de ebullición = 142-150° (0,25 m/m).

El 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-5-metilo-hexanon-(4) empleado como materia prima para este ejemplo, se prepara por conversión de α -fenilo- α -piridilo-(2)- γ -dimetil-amino-ácido butírico-nitrilo con isopropilo-magnesio-bromuro.

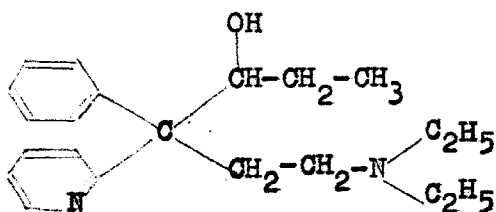
215.

EJEMPLO 5.

16,4 partes en peso de 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanon-(4), disueltas en 100 partes de volúmen de éter absoluto, son reducidas con 2,1 partes en peso de hidrido de litio-aluminio, suspendidas en 400 partes de volúmen de éter absoluto, con arreglo a igual método que en los pre-citados ejemplos. Así se obtiene el 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) de la fórmula

220.

225.

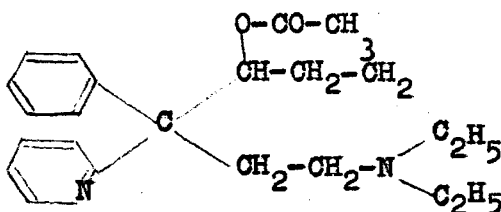


como aceite viscoso del punto de ebullición = 128-134° (0,2 m/m)

230.

Por conversión de 1-dimetilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) con anhídrido acético en presencia de piridina, análogamente al método descrito en los precedentes ejemplos, se obtiene el 1-dietilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-4-acetoxi-hexano de la fórmula

235.



194460



como aceite denso del punto de ebullición = 142-148° (0,15 m/m).

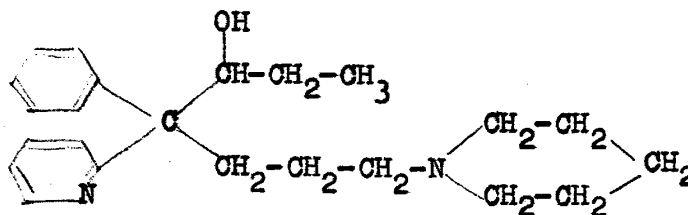
El 1-dietilamino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanon-(4) utilizado como materia prima, puede prepararse análogamente a los ejemplos arriba descritos, por conversión de α -fenilo- α -piridilo-(2)- γ -dietilamino-ácido butírico-nitrilo con etilo-magnesio-bromuro.

240.

EJEMPLO 6.

19,2 partes en peso de 1-piperidino-4-fenilo-4-piridilo-(2')heptanon-(5) , disueltas en 150 partes de volúmen de éter seco, son reducidas de igual modo que en los ejemplos 1-5 con 2,1 partes en peso de hidrido de litio-aluminio con 1-piperidino-4-fenilo-4-piridilo-(2')-heptanol-(5) de la fórmula

250.

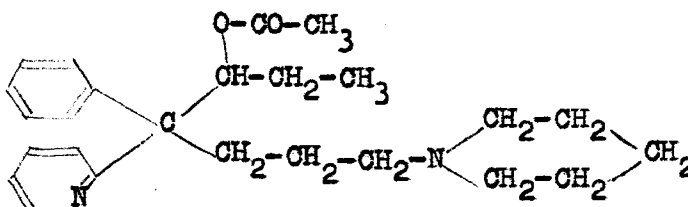


y del punto de ebullición = 166-172° (0,25 m/m).

255.

Por influencia de anhídrido acético en presencia de piridina se obtiene de ello el 1-piperidino-4-fenilo-4-piridilo-(2')-⁵⁻acetoxi-heptano de la fórmula

260.



y del punto de ebullición = 182-184° (0,25 m/m).

194460

- 11 -

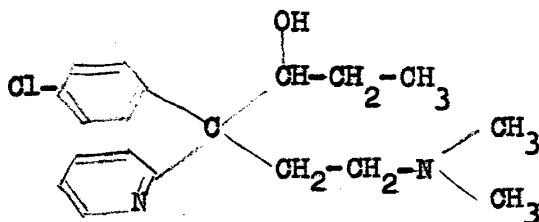


El 1-piperidino-4-fenilo-4-piridilo-(2')-heptanon-(5) utilizado en este ejemplo como materia prima, puede prepararse análogamente que en los precedentes ejemplos descritos de 265. α -fenilo- α -piridilo-(2)- δ -piperidino-ácido valerianico-nitrilo por conversión con etilo-magnesio-bromuro.

EJEMPLO 7.

14,2 partes en peso de 1-dimetilamino-3-(p-cloro-fenilo)-3-piridilo-(2')-hexanon-(4), disueltas en 100 partes de volumen de éter absoluto, son añadidas en pequeñas porciones a 0,1 partes en peso de hidrido de litio-aluminio, suspendidas en 400 partes de volumen de éter absoluto, bajo removido. Después de terminada la adición y terminada la 270. reacción, se calienta aún durante 1 hora al baño María bajo reflujo, después es destruido cuidadosamente con agua el hidrido de litio-aluminio sobrante aún existente, separada la disolución etérea y extraída la disolución acuosa de modo agotador con éter. Los extractos etéreos reunidos se secan con 275. potasa, evaporando el medio disolvente y destilando el residuo al vacío. El 1-dimetilamino-3-(p-cloro-fenilo)-3-piridilo-(2')-hexanol-(4) de la fórmula

285.



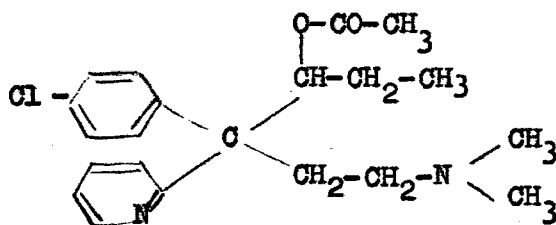
hierve a 168-172° a una presión de 0,3 m/m.

8,9 partes en peso de 1-dimetilamino-3-(p-cloro-fenilo)-3-piridilo-(2)-hexanol-(4) son disueltas en 10 partes de



290. volúmen de piridina absoluta y mezcladas bajo la máxima refrigeración en porciones de 0,4 partes en peso con anhídrido acético. Después de terminar la reacción, se mantiene la mezcla de reacción durante 2 horas a 70° , separando luego la piridina sobrante y el anhídrido acético aún existente bajo presión disminuida y destilando el residuo al vacío. El 1-dimetilamino-3-(p-clorofenilo)-3-piridilo-(2')-4-acetoxi hexano, obtenido , de la fórmula
295. fórmula

300.

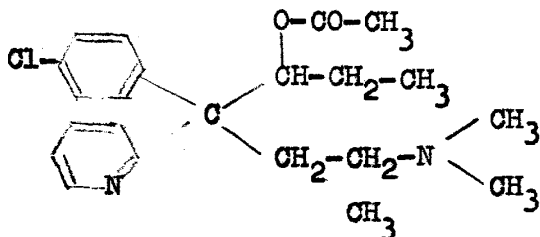


hervirá a 179-190° bajo una presión de 0,3 m/m.

305. El 1-dimetilamino-3-(p-clorofenilo)-3-piridilo-(2')-hexanon-(4) utilizado como materia prima puede, por conversión con α -(p-clorofenilo)- α -piridilo-(2)- γ -dimetilamino-ácido butírico-nitrilo, prepararse con etilo-magnesio-bromuro.

310. En forma análoga , puede prepararse, partiendo del 2-dimetilamino-4-(p-clorofenilo)-4-piridilo-(2')-heptanon-(5), el 2-dimetilamino-4-(p-clorofenilo)-4-piridilo-(2')-5-acetoxiheptano, de la fórmula

315.





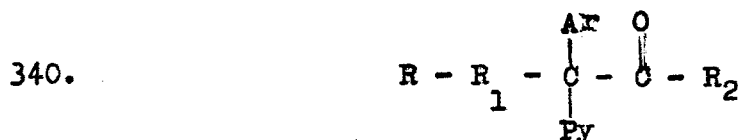
De los precitados alcoholes y sus ésteres se obtienen por conversión con ácido clorhídrico, disuelto por ejemplo en éster acético, los hidroccloruros. Estos constituyen unas combinaciones cristalizadas, fácilmente solubles en agua.

320. En forma análoga, se obtienen también otras sales citadas al principio, tales como sulfatos y fosfatos.

N O T A

325. 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 alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud presentada en Suiza con fecha 9 de septiembre de 1949, nº 48.466, accogiéndose, 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 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ALCANOLES AMINO-ARIL-PIRIDILICOS Y SUS ESTERES"; caracterizándose por lo siguiente:

1.º.- Procedimiento para la obtención de alcanoles amino-arilo-piridílicos y sus ésteres, caracterizado porque los alcanoles amino-arilo-piridílicos de la fórmula



donde "R" significa un grupo amino sustituido, "R₁" un radical alifático bivalente de hidrocarburo, "Ar" un radical aromático, "Py" un radical de piridilo y "R₂" un radical alifático de

345. hidrocarburo, se tratan con agentes reductores, transformando



sobre deseo los alcoholes así obtenidos en sus ésteres y obteniendo eventualmente de los compuestos resultantes, sus sales de ácidos.

350. 2ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque como materia prima se emplea el 1-dimetil-amino-3-fenilo-3-piridilo-(2')-hexanon-(4).
- 3ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque como materia prima se emplea el 1-dimetilamino-3-(p-halógeno-fenilo)-3-piridilo-(2')-hexanon-(4).
355. 4ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se reduce por medio de hidrúdos bimetálicos.
- 5ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se reduce por medio de hidruído de litio-aluminio.
360. 6ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque como agente esterificador se emplea un ácido alifático reducido, respectivamente sus derivados funcionales.
365. 7ª.= Procedimiento según reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque como agente esterificador se emplea el ácido acético o propiónico, respectivamente sus derivados funcionales.
- 8ª.= Procedimiento para la obtención de alcoholes amino-arilo-piridílicos y sus ésteres; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 370.

Madrid, 4 de septiembre de 1950.

C I B A, Sociéte Anonyme.

Per Poder de J. GOMEZ AUSTRO

