

223466

11 AGO. 1955

223466



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de DIWAG CHEMISCHE FABRIKEN AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, establecida en Hangelar über Siegburg, Alemania, por:

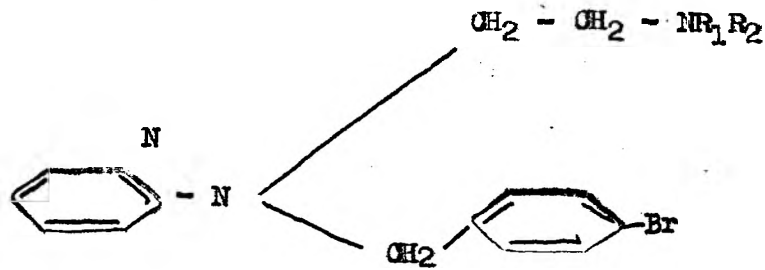
"UN METODO PARA LA OBTENCION DE PIRIDIL-BROMOBENCIL-DIALQUIL-ETILENDIAMINAS"

Este invento se refiere a la obtención de etilendiaminas de piridil-bromobencil-dialquilo de la fórmula general (1)



174

223466



donde R_1 y R_2 representan alquilos, de los que por lo menos uno de ellos contiene más de un átomo de carbono, de preferencia C_2H_5 y el átomo de bromo está unido en posición o, m ó p.

La N - (2-piridil) - N - p - bromobencil - N',
 5 N'-dimetil-etilendiamina, o sea, una combinación de la fórmula general, donde R_1 y R_2 representan metilo y el bromo está en posición p, es conocido como antiistamínico. Es también cosa sabida que esta combinación tiene una acción anestésica local.

Ahora se ha comprobado que, frente a esta conocida
 10 2-piridil-bromobencil-dialquil-diamina, las nuevas combinaciones de la fórmula general (1) poseen una acción anestésica local sensiblemente mayor con una actividad antiistamínica debilitada. Este comportamiento es especialmente característico de los derivados del dietilo, o sea, combinaciones de la fórmula general donde
 15 R_1 y R_2 representan C_2H_5 . Por ejemplo, la acción anestésica local de la N-(2-piridil)-N-m-bromobencil-N', N'-dietiletilendiamina, viene a ser 5,49 veces mayor que la de la novocaina.

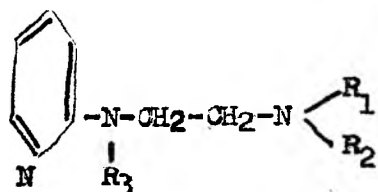
Este resultado es sorprendente ya que, según las opiniones expuestas en la bibliografía, se podría admitir



1746

223466

que la acción anestésica local y la antiistamínica corren paralelas. Por el contrario se halló que mediante la adecuada sustitución cabe conseguir un incremento de la anestesia local con debilitamiento simultáneo de la histaminolisis. La comparación farmacológica de las combinaciones dietílicas con la conocida N-(2-piridil)-N-p-bromobencil-N', N'-dimetil-etilendiamina (Hibernon), arrojó el siguiente resultado:



Actividad anti-istamínica (Determin. según Schild)

Anestesia en la córnea de conejo. Novocaina = 1

$R_1 = CH_3; R_2 = CH_3; R_3 = p\text{-bromobencilo}$	$5,96 \cdot 10^{-9}$	2,16
$R_1 = C_2H_5; R_2 = C_2H_5; R_3 = p\text{-bromobencilo}$	$1,0 \cdot 10^{-6}$	2,61
$R_1 = C_2H_5; R_2 = C_2H_5; R_3 = o\text{-bromobencilo}$	$1,59 \cdot 10^{-6}$	3,27
$R_1 = C_2H_5; R_2 = C_2H_5; R_3 = m\text{-bromobencilo}$	$0,89 \cdot 10^{-7}$	5,49

La fabricación de las nuevas combinaciones puede llevarse a cabo según varios procedimientos.

10

Así podemos hacer reaccionar 2-(β -dialquilaminetilamino)-piridina con ésteres del ácido bromhídrico u otros ésteres del alcohol bromobencílico. Los alcaliamidas están muy indicados como agentes de condensación.

Según otro procedimiento se reduce primero



223466

2-aminopiridina con un alcaliamida y un halogenuro de bromobencilo o con un bromobenzaldehido y ácido fórmico y la 2-(bromobencilamino)-piridina resultante se reduce entonces con dialquilamino etilhalogenuro.

5 También se puede reducir 2-bromopiridina con la correspondiente bromobencil-dialquil-etilendiamina, en cuyo caso se emplea a modo de agente de condensación, bien la piridina o polvo de cobre como catalizador.

EJEMPLO I

10 En una suspensión de 40 g. de sodamida en unos 40 cm³ de toluol se va agregando gota a gota sin dejar de remover una solución de 193 g. de 2-(β dietilamino-etilamino)-piridina en unos 500 cm³ de toluol. Ato seguido se calienta a 100° durante 3 horas, se enfria luego hasta 45°
15 y se va agregando gota a gota una solución solo ligeramente caliente de 125 grs. de bromuro de m-bromobencilo en unos 125 c.c. de toluol. Una vez concluida la adición se vuelve a calentar la mezcla reaccionante a unos 100°, manteniéndola durante 4 horas a esta temperatura. Hay que enfriarla luego
20 hasta temperatura ambiente, mezclarla con ácido clorhídrico en exceso y agitarla bien. Se separa luego la capa de toluol y se satura la capa acuosa con potasa, agitándola con éter. Después de la desecación a través de sosa caústica se extrae el éter por destilación y se fracciona al vacío el aceite
25 pardo restante. De esta manera se obtiene de primeras una



223466

muestra de unos 92 grs. compuesta en esencia de dietilaminetil-
amino-piridina. A continuación se obtienen unos 155 grs. de
N-(2-piridil)-N-m-bromobencil-N', N'-dietil-etilendiamino en
forma de aceite viscoso amarillo claro, con un punto de ebu-
llición de 210°. La base constituye un perclorato difícilmen-
te soluble en agua, F_p = 88°, el cual se obtiene de la solu-
ción acuosa del monohidrocloruro y solución de perclorato sódico.
El maleinato, F_p = 110°, es moderadamente soluble en agua.

E J E M P L O 2

10 A una solución calentada hasta unos 80° de
263 grs. de 2-(N-o-bromobencilamino)-piridina (preparada por
calentamiento de 2-aminopiridina con o-bromobenzaldehído en áoi-
do fórmico o por calentamiento de bromuro de o-bromobencilo
con 2-aminopiridina en presencia de sosa sodamida) en 200 cm³
15 de toluol absoluto, se van agregando poco a poco 40 grs. de
sodamida removiendo al mismo tiempo. Se la deja luego unas
3 horas a 100°, se la enfría después hasta unos 45° y se añade
de gota a gota una solución de 108 grs. β-dietilamino-etil-
cloruro en 480 cm³ de toluol. Concluída la adición se vuelve
20 a calentar la mezcla reaccionante hasta 100° manteniéndola du-
rante 4 horas a esta temperatura. El resto, como en el Ejemplo
1. se obtiene N-(2-piridil)-N-o-bromobencil-N', N'-dietil-etil-
endiamina como base con un punto de ebullición practicamente
igual que la base según Ejemplo 1. El hidrocioruro bien soluble
2 25 en agua funde a 145°. Se obtiene de la solución metanólica de



223466

la base al agregar la cantidad calculada ácido clorhídrico y eter metanólicos.

EJEMPLO 3

5 Una mezcla de 285 grs. de N-dietil-N'-(p-bromobencilo)-etilendiamina (obtenida por cocción de una solución alcohólica de β -dietilamino-etilcloruro (p-bromobencilamina en exceso), 158 grs. de 2-bromopiridina y 80 grs. de piridina absoluta se calienta durante un día entero en el autoclave hasta 160°. Después de las manipulaciones usuales se
10 obtiene N-(2-piridil)-N-p-bromobencil-N',N'-dietil-etilendiamina como base viscosa de color amarillo claro, con un punto de ebullición de 210°, cuyo perclorato, $F_p = 123^\circ$, es difícilmente soluble en agua. El maleinato, $F_p = 115^\circ$, y el citrato $F_p = 127^\circ$, sólo son moderadamente solubles.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania el 12 de Agosto de 1954, bajo el número D 18.446 IVc/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.



17 AGO

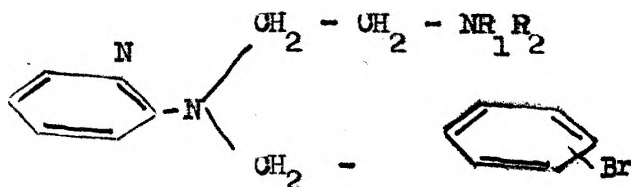
=oOo= N O T A =oOo=

223466

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

5

1º. - Un método para la obtención de piridil-bromobencil-dialquil-etilendiaminas de la fórmula general (1)



en donde R_1 y R_2 representan alquilos, de los que por lo menos uno de ellos contiene más de un átomo C, de preferencia C_2H_5 , y el átomo de bromo está en posición o, m ó p, caracterizado por el hecho de que 2-(β -dialquilaminetil-amino)-piridina se transforma con ésteres del ácido bromhídrico u otros ésteres del alcohol bromobencílico con el empleo de alcaliamidas como agentes de condensación, o porque primero se transforma 2-amino-piridina con alcaliamida

10

15



223466

5 y un halogenuro de bencilo o bromobenzaldehido y ácido for-
nico, y la 2-(N-bromobencil-amino)-piridina resultante se
sigue tratando con dialquilamina-etilhalogenuro, o porque
la 2-bromopiridina se transforma con empleo de piridina o
polvo de cobre, con la correspondiente bromobencil-dialquil-
etilendiamina.

2º. - Un método para la obtención de pi-
ridil-bromobencil-dialquil-etilendiaminas.

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

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 11 AGO. 1955.

P. A.
Alberto de Ezabur
Alberto de Ezabur