

AÑO 1.957

Expediente núm. 236259



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN. 236259

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

CASA SEGALA S.A., de nacionalidad

española domiciliado en Barcelona

calle de Rambla de las Flores, núm. 98

por:

"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PAJUNTO DEL 3-P-CLORO-
BENZIL-3-PIRIDIL-1-DIMETILAMINOPROPANO".

Nº 503

Agente Sr. R Y M A T.

236259

236259



PATENTE DE INVENCION

que se solicita por veinte años para España y sus posesiones a favor de **CASA SEGALA S.A.** de nacionalidad española, residente en Barcelona, Rambla de las Flores 98, - por:

"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MALEATO DEL 3-p- - CLOROFENIL-3-PIRIDIL-1-DIMETILAMINOPROPANO".

=====

La presente memoria se refiere, como su enunciado indica a un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano por condensación de 2-bromopiridina, p-clorofenil-acetonitrilo y clorhidrato de dimetilcloroetil-amina.

5

El mencionado producto, que es una droga antigistaminica se fabrica con este procedimiento partiendo de productos asequibles en el mercado español y dado el interés creciente por este tipo de drogas será de gran utilidad - dicho procedimiento.

10

A continuación se hará una detallada descripción de la Patente de invención que se solicita en la que se explica los procesos de fabricación empleados en la obtención de la 2-bromopiridina, del p-clorofenil-acetonitrilo y del clorhidrato de dimetil-cloroetil-amina necesarios para la obtención del maleato del 2-p- clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano según el mencionado procedimiento que se explica finalmente.

15



20

La obtención de la 2-bromopiridina se inicia disponiendo en un reactor con agitador 79 partes de ácido bromídrico de 48% y enfriando exteriormente hasta una temperatura de 10 a 15°C en cuyo momento se comienza a añadir 2-aminopiridina - agregando un total de 15 partes en unos 10 o 15 minutos. Seguidamente y manteniendo una temperatura de 0°C se añade en un intervalo de dos horas, una solución de 28 partes de nitrito sódico en 40 partes de agua; y después de 30 minutos de agitación se agregan 120 partes de solución de hidróxido sódico al 50%, procurando que la temperatura no sobrepase - en ningún momento los 20°C. El producto de reacción se extrae con éter, usando cuatro porciones por cada veinte partes desecando a continuación durante una hora con diez partes de hidróxido potásico. Se evapora después el éter y se destila el residuo a presión reducida de 25 mm obteniendo - 22 partes de 2-bromopiridina que hierve a 89-90°C.

30

35

Para obtener p-clorofenil-acetonitrilo se colocan 200 partes de ácido clorhídrico de 28% y 43 partes de p-toluidina en un reactor con agitador; enfriando la mezcla mediante adición de hielo. Se precipita clorhidrato de p-toluidina - que se mantiene en suspensión mediante agitación; añadiendo 28 partes de nitrito sódico en 80 partes de agua en un intervalo de 20 minutos, procurando mantener la temperatura - de 0°C mediante adiciones de hielo. La solución así obtenida se vierte de golpe sobre una solución de cloruro cuproso - (20 partes de ácido clorhídrico de 28% y 7 partes de cloruro cuproso) precipitándose inmediatamente una mezcla que se continúa agitando por espacio de tres horas mientras se enfría a la temperatura ambiente. Seguidamente se calienta la masa en un baño de vapor hasta 60°C con objeto de que se descomponga la mezcla en p-clorotolueno que flota sobre el líquido acuoso. Se separa el líquido acuoso por sifonación y el

40

45

236259



p-clorotolueno, se lava con acido sulfurico concentrado en
frio, luego con agua y finalmente se deseca sobre cloruro
cálcico y se destila. Se obtienen 36 partes de liquido que
50 hierve a 158-163°C que se trasladan a un aparato de clora
ción con reflujo, se calientan en ebullición mientras se -
pasa corriente de cloro y se ilumina con luz ultravioleta
La cloración se dá por terminada cuando el aumento de peso
sea de 9,5 partes el peso del p-clorotolueno. el producto
clorado se destila en vacio de 25 mm. hirviendo a 114-118°C
55 y después de así depurado se disuelven 50 partes de él, en
50 partes de alcohol y esta disolución se añade en un inté
valo de una hora sobre otra de 30 partes de cianuro potási
co en 27 de agua contenida en un reactor con agitador y re
flujo; calentando a 100°C durante 9 horas mientras se agita
60 sin cesar. el producto solido formado se separa por filtra
ción y se lava con un poco de alcohol. los liquidos alcohó
licos unidos, se destilan al baño maria y el residuo se ex
trae con eter y se deseca con sulfato sódico anhidro. Se -
evapora el eter y se destila finalmente el nitrito a pres
65 sión ordinaria obteniéndose 25 partes de liquido que hier
ve a 265-267°C.

Para obtener el tercer producto necesario para el proce
so fundamental; el clorhidrato de dimetil-cloroetil-amina
se colocan en un reactor con agitación y reflujo 58 partes
70 de cloruro de tionilo refrigerando exteriormente con hielo
y sal y añadiendo lentamente 42 partes de dimetil-etanolam
ina, procurando que la reacción no sobrepase de la tempera
tura de 30°C. Se calienta luego lentamente hasta 50°C agi
tando sin cesar, después 160 partes de alcohol -
75 absoluto calentando a reflujo hasta disolución completa de
la pasta formada. La solución se deja 24 horas en la neve -

236259



ra, separando se por filtración al día siguiente el precipitado formado que se lava con alcohol absoluto y se deseca en vacío, obteniéndose unas 40 partes del mismo.

80 Después de obtenidos, los productos citados se inicia la fabricación del 3-p-clorofenil-~~3~~ piridil-1-dimetilamina--propano introduciendo en un reactor provisto de agitación y reflajo 60 partes de p-clorofenil acetonitrilo, 63 partes de 2-bromopiridina y 175 partes de tolueno, que se mezclan con
85 el agitador añadiendo a continuación lentamente 30 partes de amido sódico, de modo que la temperatura no sobrepase nunca los 30°C. calentando después a 40°C. por espacio de una hora y finalmente a 120°C durante otra hora. La mezcla se deja reposar una vez fría, durante 24 horas y transcurrido este tiempo, se le añade poco a poco la cantidad suficiente de
90 agua para destruir el exceso de amido sódico. Se separa la capa acuosa por decantación y se destila el disolvente a vacío. El residuo, constituido por p-clorofenil-~~3~~piridil acetonitrilo, destila a 165°C. a 3 mm. a continuación se toman
95 87 partes de este producto que se disponen en un reactor, con agitación, con 60 partes de benceno y 60 partes de dimetil-cloroetilamina añadiendo después poco a poco 11 partes de amido sódico mezclado con 240 partes de benceno de modo que la temperatura no sobrepase nunca los 40°C. y se mantiene esa
100 temperatura por una hora después de terminada la adición de amido sódico, calentando a continuación la ebullición por espacio de dos horas dejando después enfriar hasta el día siguiente. Se añade agua poco a poco en cantidad suficiente para destruir el exceso de amido se decanta la capa bencénica
105 se seca mediante sulfato sódico anhidro y se evapora el benceno por destilación a presión normal. El residuo destila a 184-187°C a la presión de 3 mm. y está constituido por 4-dimetila-



110 mino-2-p-clorofenil-2- -piridil butanonitrilo. A continuación
10 partes de dicho producto se añaden lentamente sobre 40 partes
de ácido sulfúrico de 75% contenidos en un reactor provisto de
mecanismo de agitación, reflujo y dispositivo de control de sa
lida de gases, evitando que la temperatura se eleve demasiado.
Después de la adición, se eleva la temperatura a 140º y se man
tiene en este punto, agitando constantemente hasta que cesa el
115 desprendimiento de anhídrido carbónico. Se deja enfriar, se aña
de hielo suficiente para alcanzar la temperatura de 5ºC y se neu
traliza con amoníaco hasta conseguir una reacción francamente -
alcalina. Se extrae con eter, se separa la capa acuosa y se lava
la eterea con sulfato sódico anhidro. Se evapora el eter y el -
120 residuo así obtenido se disuelve en 2 partes de alcohol absolu
to caliente. Se deja enfriar la mezcla y se le añade 25 partes
de eter seco. Se deja una noche en la nevera para que cristali
ce el maleato del 3-p-clorofenil-3- - piridil-1-dimetilaminopro
pano el cual se filtra y lava con pequeñas porciones de eter se
co. Finalmente se deseca el producto en un desecador de vacío.-
125

130 El tamaño de los reactores, las cantidades a fabricar y las
características de los reactores podrán ser variables y en gene
ral todo cuanto sea accesorio o secundario, siempre que no alte
re o modifique las características esenciales que reivin
dicaremos.

----- N O T A -----

La PATENTE DE INVENCION que se solicita recaerá sobre las -
particularidades características de las siguientes reivindica
ciones:

1ª.- Un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-clo
rofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano caracterizado por lo--
grarse dicha obtención mediante la condensación de la 2-bromopi-



ridina, de la p-clorofenil-acetonitrilo y del clorhidrato de dimetilcloroetilamina.

140 21.- Un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano según reivindicación anterior caracterizado porque en un reactor con agitador y reflujo se hacen reaccionar 50 partes de p-clorofenil acetonitrilo, 63 partes de bromopiridina y 175 partes de tolueno añadiendo después 30 partes de amido sódico -
145 lentamente para que la temperatura no sobrepase los 30°C calentando después una hora a 40°C y otra a 120°C dejando reposar y añadiendo finalmente el agua por decantación y -
150 detilando finalmente a vacío obteniendo el p-clorofenil-piridil-acetonitrilo.

150 32.- Un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano según reivindicaciones anteriores caracterizado porque 87 partes del p-clorofenil- -piridil acetonitrilo obtenido se hacen reaccionar en un reactor con agitador con 60 partes de benceno y 69 -
155 partes de dimetilcloroetilamina añadiendo después poco a poco 11 partes de amido sódico mezclado con 240 partes de benceno de modo que la temperatura no sobrepase los 40°C. hasta pasa da una hora de la adición del amido calentando después a ebullición durante otra hora y dejando enfriar
160 finalmente hasta el día siguiente añadiendo después agua en exvoso para destruir el sobrante de amido, separando luego la capa bencénica por decantación y secando después con sulfato sódico anhidro y evaporando finalmente el benceno, obteniendo así un residuo que evapora a 184-187°C que es 4-dimetilamino-2-p-clorfenil-2- -piridilbutanonitrilo.
165

43.- Un procedimiento de fabricación de maleato del 3-p-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano según reivindicación



ciones anteriores caracterizado porque diez partes del 4-dimetil amino-2-p-clorofenil-2- -piridilbutanonitrilo se añaden lentamente sobre 40 partes de ac de sulfurico de 75% contenidas en un reactor con agitación, resguardo y dispositivo de salida de gases evitando que la temperatura se eleve demasiado calentando después de la mezcla hasta 140°C y agitando hasta que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico enfriando después a 5°C y añadiendo amoníaco hasta obtener reacción alcalina, efectuando una extracción con eter, separando la capa acuosa y lavando la eterea con sulfato sódico anhidro; se evapora el eter y el residuo se destila a 139-143°C a la presión de 3 mm; disolviendo después cada nueve partes de dicho residuo en 2 de alcohol absoluto caliente; dejando a continuación enfriar la mezcla y añadiendo finalmente 25 partes de eter seco enfriando después la mezcla hasta la cristalización del malato del 3-o-clorofenil-3-piridil-1-dimetilaminopropano, el cual se lava y filtra con pequeñas cantidades de eter seco.

5ª.- UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE MALATO DEL 3-p-CLO-ROFENIL-3PIRIDIL-1-DIMETILAMINOPROPANO.

La presente memoria consta de siete hojas foliadas, mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 26 Junio de 1957

