

AÑO

Expediente núm.



24953

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INTRODUCCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INTRODUCCION** por 10 años, en España

a favor de

NOFCO CHEMICAL COMPANY, entidad, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 60 Park Place, Newark,
~~Estados Unidos~~ Estado de New Jersey, EE.UU. de A. núm.

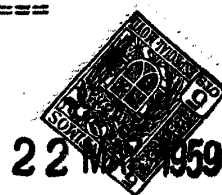
por:

Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes
antihistamínicos".

Nº 15206

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE DE INTRODUCCION
=====



249558

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento de obtención de una nueva clase de
agentes antihistamínicos".

=====

Solicitante : NOPCO CHEMICAL COMPANY, entidad
norteamericana, residente en 60 Park Place,
Newark, Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

=====

Este invento se refiere a agentes antihistamínicos y a una nueva clase de compuestos dotados de propiedades antihistamínicas altamente eficaces.

Hace solo muy pocos años relativamente que la
5. ciencia médica ha conseguido preparar drogas susceptibles



249558

- de usarse satisfactoriamente para contrarrestar los efectos dolorosos, irritantes y algunas veces fatales de distintos tipos de alergia y perturbaciones análogas, tales como la alergia a los alimentos, la enfermedad del suero, la fiebre del heno, el asma, la jaqueca, la urticaria, etc.
- 5.
- Como resultado de la labor realizada por numerosos investigadores, se ha demostrado bastante conclusivamente, que la presencia de las perturbaciones anteriores y similares, prácticamente en todos los casos, puede achacarse, por lo menos en parte, a la liberación de histamina desde un estado determinado en algunas células del cuerpo, y a la reacción subsiguiente de la histamina liberada sobre otras células del cuerpo, dado que la histamina se difunde en los tejidos próximos. Se cree que la histamina se libera de su estado fijo en las células en que está contenida, por la acción sobre estas de distintos compuestos que en muchos casos resultan ser de una naturaleza proteínica y que en general se denominan alergenos. Estos alergenos se encuentran en sustancias tales como el polen de varias plantas, en determinados alimentos tales como las fresas, los huevos, etc. en suelos usados para el tratamiento de distintas enfermedades etc.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Al principio se creyó que inyectando histamina a las personas sujetas a alergias y desarreglos análogos, podría desarrollarse una tolerancia para la histamina; sin embargo se comprobó que esto no era cierto. Posteriormente, varios investigadores dirigieron sus esfuerzos en el sentido de obtener drogas o productos que



22
249553

destruyeran la histamina o de un modo u otro aliviaran sus perniciosos efectos. En estos últimos años, se han preparado algunos productos que se ha comprobado constituyen agentes antihistamínicos bastante eficaces. Todos

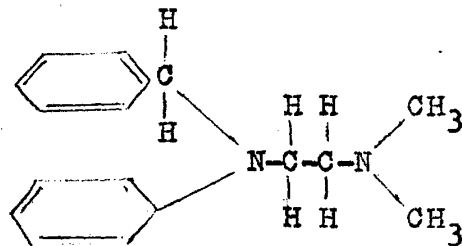
5. los compuestos antihistamínicos eficaces hasta ahora desarrollados, parecen contrarrestar el efecto de la histamina acoplándose, de un modo u otro, a las distintas células del cuerpo que serían afectadas por la histamina liberada o bien impidiendo que esta histamina se acople a las células receptoras o desplazando la histamina de dichas células si ya se ha acoplado a ellas.
- 10.

En la Revista de la Asociación Médica Americana 132, 702 (1946) existe un excelente artículo de Feinberg en el que trata de los agentes antihistamínicos conocidos en aquel momento y de los diferentes resultados obtenidos por el uso del mismo. De acuerdo con este artículo, los

15. cuatro compuestos que se ha comprobado son los más eficaces, son los siguientes.

N' fenil-N' bencil-N-dimetiletilenodiamina

20.

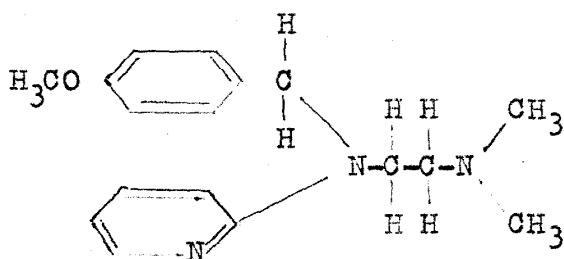




249558

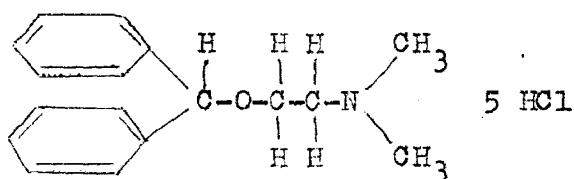
N-p-metoxibencil-N-dimetilaminoetil alfa aminopiridina

5.



10.

Cloruro de beta-dimetilaminoetil benzhidril eter

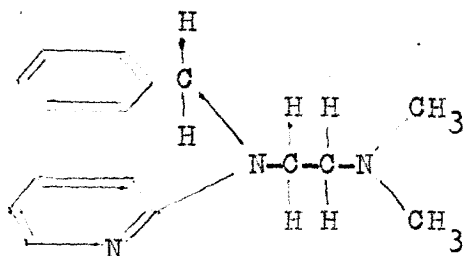


15.

y

N' alfa piridil-N bencil-N-dimetiletilenodiamina

20.



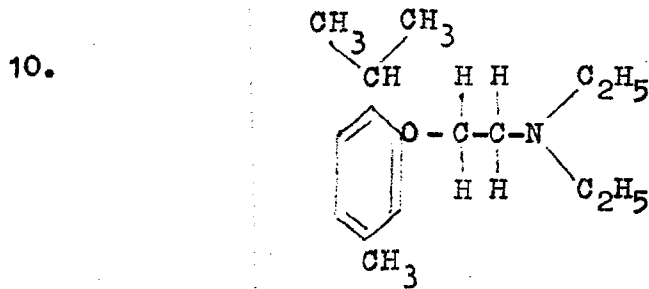


249558

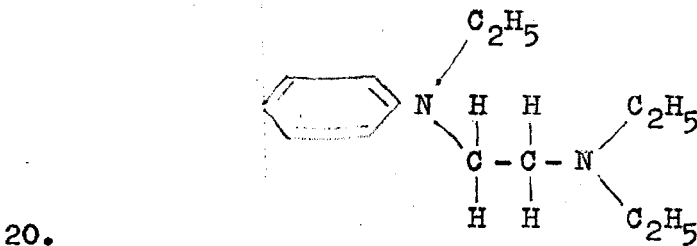
Estos cuatro compuestos se conocen comunmente por los nombres respectivos comerciales de "Antergan", "Neoantergan", "Benadryl" y "Pyrribenzamina".

5. Otros agentes antihistamínicos discutidos por Feinberg pero que no son tan deseables para usarse como los cuatro anteriores, son

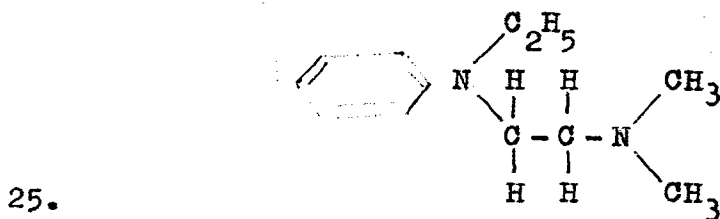
2-isopropil-5-metilfenoxietildietilamina



15. N-fenil-N-etil-N' dietiletlenodiamina



N'-fenil-N'-etil-N-dimetiletlenodiamina



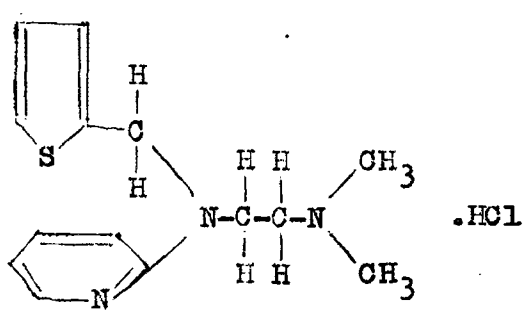


249558

Otro compuesto que recientemente se ha comprobado que posee propiedades antihistamínicas es la sal cloruro de

N,N-dimetil-N' (2-tenil)-N'-(2-piridil)-etilenodiamina

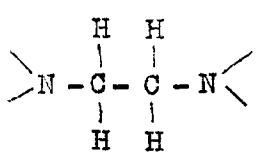
5.



10.

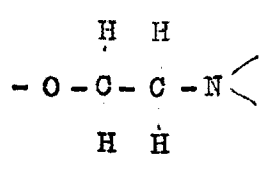
De la comparación de las fórmulas anteriores, se observará que cada uno de estos ocho compuestos contiene uno u otro de dos grupos análogos bastante similares. Así, se verá que seis de los ocho compuestos contienen el grupo

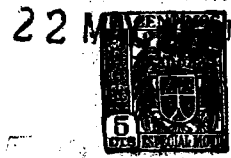
15.



y que los otros dos compuestos tienen el grupo

20.





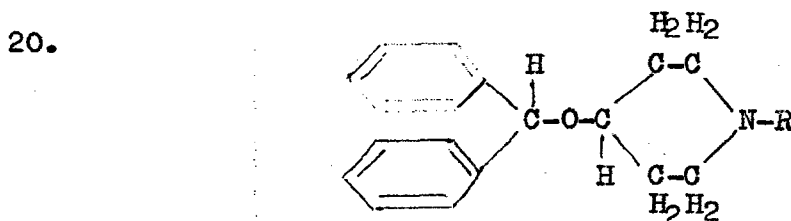
24955

Feinberg en su artículo dijo que por lo que él sabía en aquel tiempo, los agentes antihistamínicos, actúan compitiendo con la histamina liberada, para unirse a las células receptoras. Dado que todos los agentes antihistamínicos eficaces conocidos hasta la fecha, contienen uno u otro de dos grupos químicos análogos, en razonable suponer que uno u otro de estos grupos han de estar presentes para que cualquier compuesto sea un agente histamínico eficaz, y que los agentes antihistamínicos con anterioridad conocidos, se acoplan a las células receptoras a través o por medio de uno de estos dos grupos.

El objeto de este invento es proporcionar una clase completamente nueva de agentes antihistamínicos.

Otros objetos de este invento, en parte se harán evidentes y en parte se indicarán a continuación.

Se ha descubierto que una nueva clase de compuestos que tienen la fórmula general:



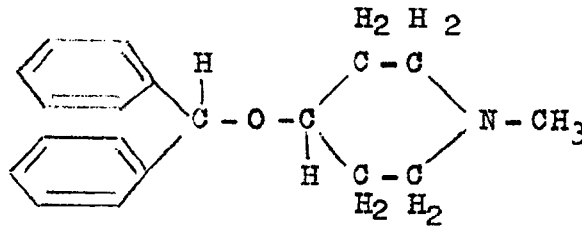
25. en la que R es un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o sea metilo, etilo, propilo y butilo, e isómeros de propilo y butilo, y sales halógenas de dichos compuestos, son agentes antihistamínicos



249550

altamente eficaces. Los compuestos antihistamínicos preferidos a que este invento se refiere son el 1-metil-piperidil-4-benzhidril eter

5.

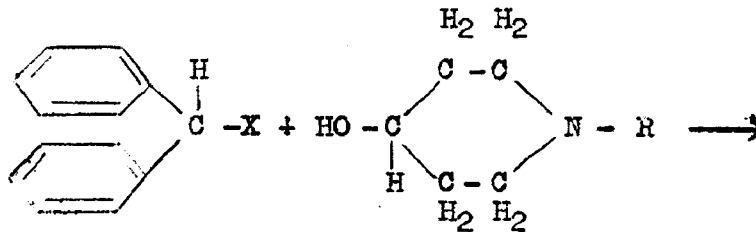


y las sales haloideas del mismo.

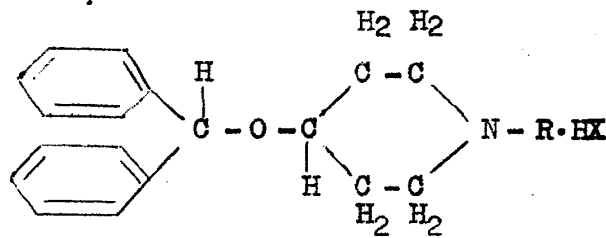
10.

Los compuestos de este invento pueden prepararse haciendo reaccionar un 1-alkil-4-piperidinol en el que el grupo alkilo contenga de 1 a 4 átomos de carbono, con un haluro de benzhidrilo como sigue:

15.



20.



Los nuevos compuestos pueden también prepararse haciendo reaccionar 1-alkil-4-halopiperidina con benzhidrol o los derivados sódico o potásico del mismo, o haciendo

25.



24 55

reaccionar derivados sódico o potásico de 1-alkil-4-piperidinoles con haluros de benzhidrilo.

- Al preparar los compuestos de este invento, la reacción puede llevarse a cabo calentando los reactivos deseados juntos, hasta que se formen el compuesto etéreo deseado. Con preferencia, la reacción se realiza en presencia de algún disolvente inerte tal como un hidrocarburo disolvente alifático o aromático o un éter alifático de punto de ebullición elevado. Así, por ejemplo, pueden emplearse compuestos tales como benceno, tolueno, xileno, heptano, octano, nonano, decano, éter dipropílico, éter dibutílico, éter diamílico. etc. El disolvente inerte determinado a emplear no es taxativo, dado que su única función es permitir una interacción más eficaz de los reactivos. Así puede usarse como disolvente en el que se desarrolle la reacción, cualquier disolvente orgánico tal como los que acaban de mencionarse, que tengan un punto de ebullición del orden de 80°C. o superior, y que no intervenga en la reacción con ninguno de los reactivos empleados para preparar los compuestos deseados, o con estos mismos. La cantidad de disolvente inerte, si alguno se emplea, que se utiliza, es adecuadamente igual o ligeramente superior a la cantidad de reactivos empleados. Si se desea, puede emplearse un exceso del compuesto 1-alkil-4-piperidinol para servir como medio disolvente para la reacción o, si se desea, pueden utilizarse como medio disolvente para la reacción compuestos heterocíclicos análogos, tal como piridina, etc. La mezcla de reacción puede calentarse sometida a presión superior a la atmosférica, si se desea.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



24558

Corrientemente se prefiere calentar la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo del componente de menor punto de ebullición de la misma.

- Los dos componentes que han de hacerse reaccionar en cada caso, para preparar uno de los nuevos compuestos de este invento, pueden hacerse reaccionar mol a mol o, si se desea, puede emplearse un exceso del compuesto heterocíclico básico. Con preferencia, al llevar a cabo la preparación de los compuestos de este invento, se emplea por lo menos un exceso molar del compuesto heterocíclico básico. Una de las razones para ello es que estando presente ese exceso de un compuesto básico, cualquier haluro de hidrógeno libre, producido por la reacción, se neutralizará por el exceso mencionado de compuesto básico y, de este modo, el haluro de hidrógeno no podrá obstaculizar de ningún modo la reacción deseada. Como variante, en lugar de emplear un exceso del compuesto heterocíclico básico, pueden utilizarse otras bases orgánicas tales como la piridina o la dialkil-anilina para servir como agente neutralizador para cualquier haluro de hidrógeno que se forme en la reacción; o, si se desea, a la mezcla de reacción pueden incorporarse bases orgánicas, tales como el carbonato sódico, para neutralizar cualquier haluro de hidrógeno que se forme.

- Con preferencia, la reacción se llevará a cabo en condiciones prácticamente anhidras, con objeto de obtener los rendimientos más favorables y, por tanto, es preferible emplear, únicamente, reactivos y disolventes

22 MAR



249558

prácticamente anhidros.

- Después de calentar el medio de reacción durante un período de tiempo suficiente para dar lugar a la reacción prácticamente completa entre los
5. dos compuestos de reacción, se comprobará que la masa de reacción se separa en dos capas, si se ha empleado un exceso de un piperidinol o compuesto básico similar; la fase superior, contiene el compuesto deseado de éter de benzhidrilo. Si se ha usado un disolvente inerte,
 10. tal como xileno, tolueno o uno de los demás hidrocarburos aromáticos o alifáticos disolventes, se encontrará también en la fase superior. La fase inferior de la mezcla de reacción estará constituida por el exceso de piperidinol o compuesto básico análogo, si existe.
 15. Si en la aplicación de la reacción no se utilizó disolvente inerte alguno, puede añadirse a la mezcla de reacción un volumen de dicho disolvente aproximadamente igual al volumen de dicha mezcla, para ayudar a separar el compuesto de éter de benzhidrilo deseado, del resto
 20. de la mezcla de reacción. Después de separar la fase superior de los demás componentes de la mezcla de reacción, si ésta se separó en dos fases, cualquier disolvente inerte existente en la fase citada, se elimina de la misma, por ejemplo por destilación a
 25. presión reducida. El éter de benzhidrilo bruto, puede purificarse a continuación, disolviendolo en un exceso de una solución ácida acuosa, de concentración media, por ejemplo, ácido clorhídrico al 20%, y la solución acuosa ácida, lavarse luego con algún disolvente tal
 30. como el éter etílico, para eliminar de aquélla cuales-



249558

- quiera impurezas no-básicas. La solución acuosa ácida del compuesto deseado de éter de benzhidrilo, puede decolorarse con carbón activado, y neutralizarse la solución ácida con una base tal como amoníaco acuoso.
5. El compuesto de éter de benzhidrilo libre, se separará de la solución acuosa en forma de un material oleaginoso y puede recuperarse fácilmente por extracción con un disolvente tal como el éter etílico, o análogo. El producto oleaginoso puede convertirse luego en un
10. haluro cristalino disolviendo aquel en un disolvente tal como el isopropanol y añadiendo a la solución un haluro alcohólico, por ejemplo metanólico, etanólico. etc. A continuación puede añadirse a la solución acidificada, éter etílico hasta que se observe una ligera
15. opacidad. El haluro o sal haloidea cristalina del éter de benzhidrilo, se separará al poco tiempo, y después de su recuperación de la solución, puede purificarse más aun por recristalización en una pequeña cantidad de un disolvente tal como isopropanol, si se desea.
20. Para la mejor comprensión de la naturaleza y objetos de este invento, puede hacerse referencia al ejemplo siguiente que se hace figurar solo para aclarar la producción de los compuestos de este invento, y que no ha de considerarse como limitación del mismo.
25. EJEMPLO.
- Se sometió a reflujo durante unas 24 horas, una mezcla de 46 g. de 1-metil-4-piperidinol (0,4 mol), 49,4 g. de bromuro de benzhidrilo (0,2 mol) y 100 ml. de xileno. La mezcla de reacción se separó en dos fases;
30. la superior contenía el compuesto etéreo deseado, disuelto



249558

- en xileno. La fase inferior estaba constituida por la sal br6mica del exceso de 1-metil-4-piperidinol. La fase superior se separ6 de la inferior y el 6ter de benzhidrilo deseado se obtuvo en bruto por destilaci6n del xileno a presi6n reducida. El 6ter de benzhidrilo bruto, era un aceite claro, rojizo. Se disolvi6 en 75 ml. de 6cido clorh6drico al 20% y la soluci6n 6cida acuosa se lav6 a continuaci6n tres veces con 50 ml. de 6ter et6lico cada vez. La soluci6n 6cidaacuosa, se decolor6 a continuaci6n con carb6n activado y luego se mezcl6 lentamente con 75 ml. de amoni6aco acuoso al 28%. El 6ter de benzhidrilo separado presentaba el aspecto de un material oleaginoso y se retir6 de la mezcla acuosa, por extracci6n con tres porciones de 50 ml. de 6ter et6lico. Al evaporar el 6ter et6lico de la soluci6n del mismo, se recuper6 el 6ter de benzhidrilo en forma de un aceite amarillo p6lido. El 6ter de benzhidrilo se disolvi6 en 60 ml. de isopropanol y la disoluci6n se acidific6 hasta una pH de 3 con una soluci6n metan6lica de cloruro de hidr6geno. La soluci6n 6cida del propanol se diluy6 a continuaci6n con 6ter et6lico hasta que se observ6 una ligera opacidad. En poco tiempo, se separ6 de la soluci6n propan6lica, el cloruro del 6ter de benzhidrilo. La sal cristalizada se recristaliz6 una vez en 75 ml. de isopropanol, con ayuda de 6ter et6lico, para purificar m6s a6n el material. Se obtuvo un rendimiento de cloruro puro de 6ter de 1-metilpiperidil-4-benzhidrilo, de 24,5 g., que era el 39% del rendimiento te6rico. El material puro ten6a un punto de fusi6n de 206°C.

30.

Calculado para $C_{19}H_{24}ONCl$: C, 71,81; H, 7,61;



24 9558

N, 4,40; Cl, 11,15. Encontrado: C, 71,25; H, 7,32; N, 4,07; Cl, 11,32.

5. Los nuevos compuestos a que este invento se refiere, al ensayarse fisiológicamente, se ha comprobado que poseen muy buenas propiedades anti-histamínicas, con un grado muy reducido de efectos secundarios indeseables.

10. Debe observarse que la estructura química de los agentes anti-histamínicos a que este invento se refiere, es completamente distinta de la estructura química de cualquiera de los compuestos anti-histamínicos hasta ahora conocidos. Así, es evidente que se ha proporcionado una clase completamente nueva de agentes anti-histamínicos.

15. Además de sus propiedades anti-histamínicas, los compuestos a que este invento se refiere, ensayados en animales, acusan una acción anti-asmática.

N O T A

20. 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España: "Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1º.- Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos, caracterizado por comprender el calentar un haluro de benzhidrilo con un

24 9558



1-alkil-4-piperidinol, en el que el grupo alkilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5. 2ª.- Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos, caracterizado por comprender el calentar un haluro de benzhidrilo con 1-metil-4-piperidinol.

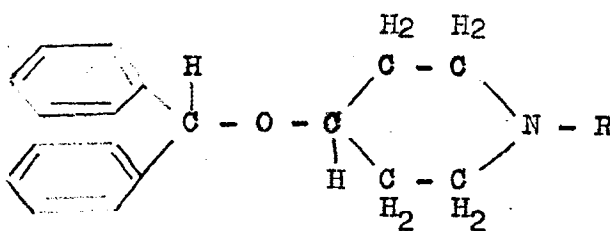
10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente inerte, escogido de la clase constituida por hidrocarburos alifáticos y aromáticos, y éter alifáticos, de puntos de ebullición de 80°C. por lo menos, y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente inerte.

15. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente inerte escogido de la clase constituida por hidrocarburos alifáticos y aromáticos y éteres alifáticos de puntos de ebullición de 80°C. por lo menos, y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente inerte.

20. 5ª.- Procedimiento, de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos, caracterizado por permitir la obtención de compuestos constituidos por compuestos de la fórmula estructural

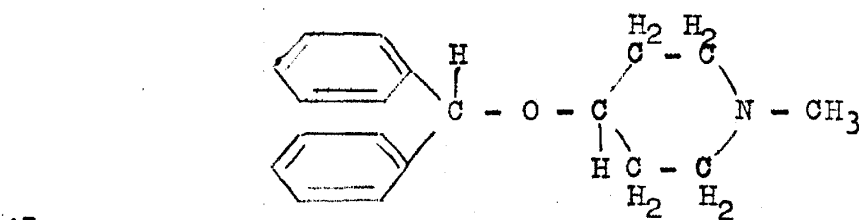
25.

24 955822

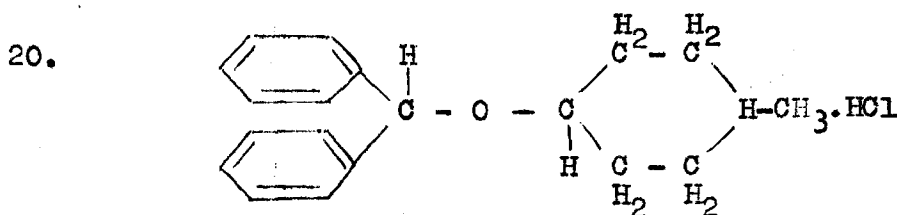


5. en la que R es un grupo alkilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y las sales haloideas o haluros de dichos compuestos.

6º.- Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos, caracterizado por permitir la obtención de compuestos constituidos por compuestos de la fórmula estructural



7º.- Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos, caracterizado por permitir la obtención de compuestos constituidos por compuestos de la fórmula estructural



20.

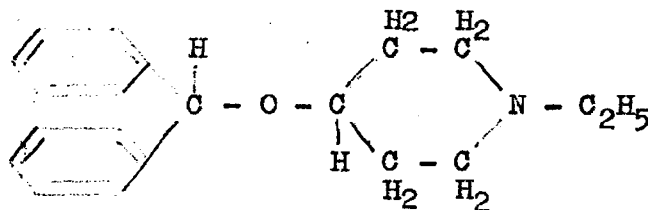
22 M



249558

8^a.- Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos, caracterizado por permitir la obtención de compuestos constituidos por compuestos de la fórmula estructural

5.



10.

9^a.- Procedimiento de obtención de una nueva clase de agentes antihistamínicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

22 MAY. 1959

Madrid,

NOPCO CHEMICAL COMPANY.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET