

5. en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan, respectivamente; un resto arilo y  $R_3$  un resto piridilo.

El resto piridilo es, ante todo, un resto 3- ó 4-piridilo, que puede estar sin sustituir o llevar varios sustituyentes iguales o distintos.

10. Ante todo entran en consideración como sustituyentes los restos de alquilo inferior.

Restos de alquilo inferior son, ante todo, aquellos con 1-6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, los restos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, restos de butilo rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria, restos de pentilo o hexilo.

15. Los restos de arilo son ante todo los restos de fenilo. Los restos de arilo pueden llevar uno, dos o varios sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes entran aquí en consideración preferentemente los restos de alquilo inferior, los restos de alcoxi inferior, los radicales hidroxilo, los átomos de halógeno o el radical trifluorometilo.

20. Como radicales alquilo inferior son de mencionar, por ejemplo, los arriba indicados.

25. Radicales de alcoxi inferior son, ante todo, aquellos con 1-6 átomos de carbono, tales como por ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propo-

30.



xi, isopropoxi, los radicales butoxi rectos o ramificados, los radicales pentiloxi ó hexiloxi.

Como átomos de halógeno entran ante todo en consideración los átomos de fluor, cloro, bromo o yodo.

5.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran, en especial, un efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en el

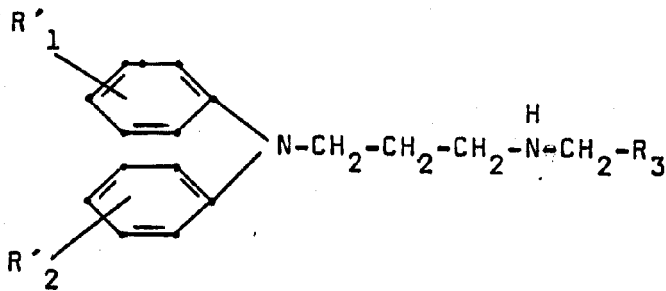
10.

ensayo caolinoendémico en administración oral en dosis de 30 - 300 mg/kg en la rata. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como antiinflamatorios.

15.

Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de compuestos útiles, especialmente de composiciones de eficacia farmacológica.

Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula general



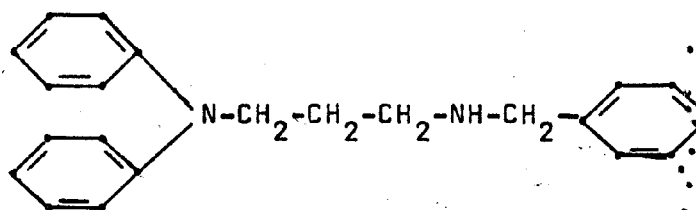
en la que R'1 y R'2 significan átomos de hidrógeno, restos de alquilo inferior, radicales alcoxi inferior, por ejemplo, los arriba mencionados, radicales hidroxilo o átomos de halógeno, por ejemplo,

30.



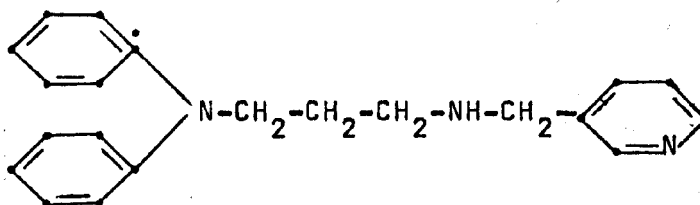
los arriba mencionados, y R<sub>3</sub> significa un resto piridilo sin sustituir, preferentemente enlazado en la posición 3 ó 4. Especialmente de mencionar por su actividad farmacológica elevada, especialmente su efecto antiinflamatorio, es la N- $\gamma$ -difenilaminopropil-(4-piridil)-metil-amina de fórmula

5.



y la N- $\gamma$ -difenilaminopropil-(3-piridil)-metil-amina de fórmula

15.



25.

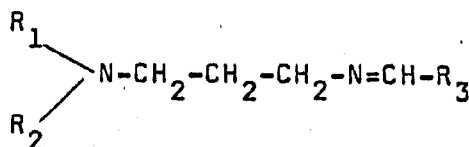
que, por ejemplo en forma de sus hidroclozuros, en administración oral en las ratas en dosis de 30 - 100 mg/kg muestran un claro efecto inhibidor de la inflamación.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos.

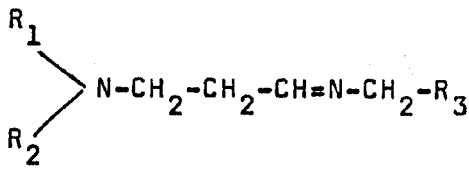
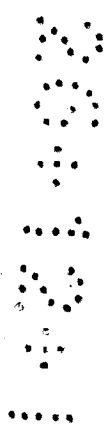
30.

Preferentemente se procede reduciendo en un compuesto de fórmula general

24 D 



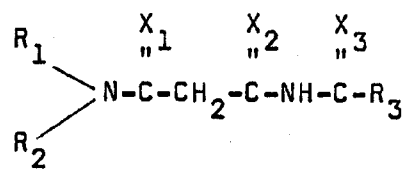
6



10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, el enlace azometínico. La reducción se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con hidruros de bimetalo libre, tal como, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio. El compuesto azometínico se puede reducir además, por ejemplo, catalíticamente, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, sirviendo óxido de platino o níquel Raney como catalizador.
- 15.

Los nuevos compuestos se pueden obtener también si en un compuesto de fórmula general

20.

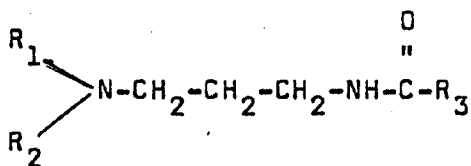
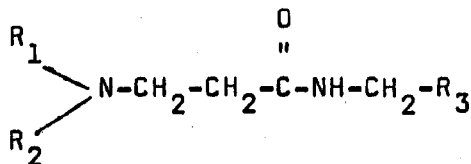
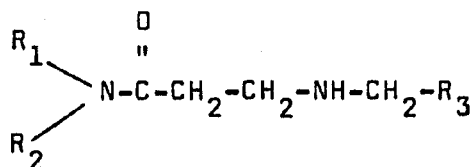


30. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, y donde uno o varios de los restos  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  significan respectivamente un átomo de oxígeno y los otros respectivamente dos átomos de hi-



drógeno, se reduce(n) el (los) radical(es) carboni-  
lo a radical(es) metileno.

Así se puede, por ejemplo, en un compues-  
to de fórmula general



20. en las que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indi-  
cados, reducir el radical carbonilo al radical meti-  
leno.

La reducción se puede realizar en la forma  
usual, por ejemplo, con un agente amida-reductor.

25. Así se puede efectuar la reducción, por ejemplo, me-  
diante reacción de un hidruro de bimetalo ligero, es-  
pecialmente de un hidruro de metal-alcalino-alumi-  
nio, tal como hidruro de litio- ó sodio-aluminio, o  
de un hidruro de metal alcalino térrero-aluminio,  
30. tal como hidruro de magnesio-aluminio o el mismo hi



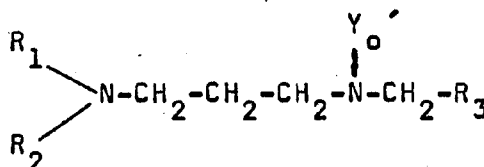
druro de aluminio. En caso necesario se pueden emplear los agentes de reducción también junto con activadores, por ejemplo, cloruro de aluminio. La reducción se puede realizar por ejemplo, también electrolíticamente en cátodos con elevada sobretensión, tales como cátodos de mercurio, amalgama de plomo o de plomo. Como catolito se emplea, por ejemplo, una mezcla de agua, ácido sulfúrico y un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como el ácido acético o propiónico. Los ánodos pueden estar compuestos de platino, carbón o plomo y como anolito se emplea preferentemente ácido sulfúrico.

5.

10.

15.

Otro procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos consiste, por ejemplo, en disociar, en un compuesto de fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados y  $Y'_O$  significa un resto disociable, éste último resto.

25.

30.

$Y'_O$  puede ser, por ejemplo, un resto disociable por hidrogenólisis, ante todo un resto  $\alpha$ -aralquilo, tal como un resto bencilo, o un resto  $\alpha$ -aralcoxicarbonilo, tal como un resto carbobenzoxi. Estos restos se pueden disociar, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hi

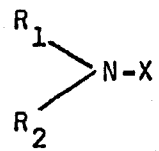


drógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de paladio o de platino. Y' puede ser también un radical arilsulfonilo, tal como el radical toluenosulfonilo, que se puede disociar, en forma usual, mediante reducción con hidrógeno naciente, por ejemplo, mediante sodio en amoníaco líquido.

- 5. Además puede significar Y' un resto disociable por hidrólisis. Un resto disociable por hidrólisis es, por ejemplo, un resto acilo, por ejemplo, un resto alcanilo, ante todo un resto alcanoilo inferior, tal como el resto acetilo, un resto benzoilo, un resto fenilalcanoilo, un resto carboxi, por ejemplo, el resto terc.butiloxicarbonilo, carboatoxi o carbometoxi, o un resto aralcoxicarbonilo, por ejemplo, un resto carbobenzoxi.
- 10.
- 15.

La disociación de Y' mediante hidrólisis se puede realizar en la forma usual con agentes hidrolizantes en presencia de agentes ácidos, tal como, por ejemplo, ácidos minerales diluidos, tal como ácido sulfúrico o hidrácidos halogenados, o, preferentemente, en presencia de agentes básicos, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido sódico.

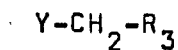
- 20.
- 25. Además se pueden obtener los nuevos compuestos si un compuesto de fórmula general





1968

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

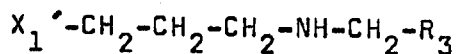


en las que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados y X significa el resto de fórmula  $-(CH_2)_3-Z$  y uno de los restos Z e Y significan un resto intercambiable por un radical amino, tal como, por ejemplo, un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y el otro significa el radical amino, en la que Y significa el resto de fórmula  $-NH-(CH_2)_3-X'$ , en la que  $X'$  significa un resto intercambiable por un radical amino, preferentemente un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y X significa un átomo de hidrógeno.

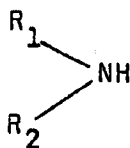
10.

15.

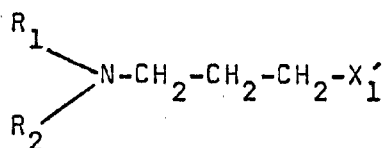
Así se puede, por ejemplo, reaccionar un compuesto de fórmula general



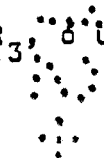
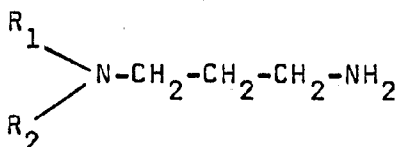
con una diarilamina de fórmula general



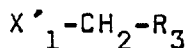
o un compuesto de fórmula general



5. con una amina de fórmula general  $H_2N-CH_2-R_3$ , ó una diamina de fórmula general



con un compuesto de fórmula general



20. Teniendo  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  respectivamente los significados arriba indicados y significando  $X'_1$  respectivamente un resto intercambiable por un radical amino, preferentemente un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción. Radicales hidroxilo esterificados, capaces de reacción, son, por ejemplo, los radicales hidroxilo que están esterificados con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, preferentemente hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o con ácidos arilsulfónicos, tales como los ácidos bencenosulfónicos o toluenosulfónicos.

25. Las reacciones mencionadas se realizan en forma en si conocida, en presencia o ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación, a temperatura

30.



baja, normal y más elevada, en recipiente abierto o en recipiente cerrado bajo presión.

5. En los compuestos obtenidos se pueden, en la forma usual, dentro del margen de los productos finales, introducir, sustituir o disociar sustituyentes.

10. Así se puede, en los compuestos obtenidos que en un anillo aromático muestran restos alcoxi inferior, transformar estos, en la forma usual, en radicales hidroxilo libres. Esta transformación se efectúa, por ejemplo, mediante hidrólisis, ante todo mediante ácidos fuertes, tal como, por ejemplo, el ácido yodhídrico o el ácido bromhídrico y, en caso dado, en presencia de haluros de metal ligero, tal como bromuro de aluminio o bromuro de boro, o también mediante cloruro de aluminio en piridina.

15. En los compuestos obtenidos, que en los núcleos aromáticos poseen radicales hidroxilo libres, se pueden alquilar estos en forma conocida. La alquilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, mediante reacción del compuesto hidroxilo, preferentemente en presencia de una base fuerte o en forma de una de sus sales, tales como las sales metálicas, por ejemplo de una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica, con un éster capaz de reacción de un alcohol, por ejemplo, uno de los mencionados.

20. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro de la invención, de sus sales. Las sa
- 25.
- 30.



les de los productos finales se pueden transformar en las bases libres en forma en si conocida, por ejemplo con alcalis o intercambiadores de iones. De estas últimas se pueden preparar las sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente aquellos que son adecuados para formación de las sales de aplicación terapeutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, ante todo los ácidos carboxílicos o sulfónicos, tales como, por ejemplo, el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico, el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, atranflico, p-hidroxibenzoico, salicílico, o p-aminosalicílico, el ácido emboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente la base. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sa-



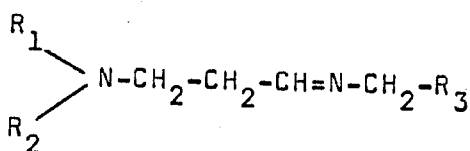
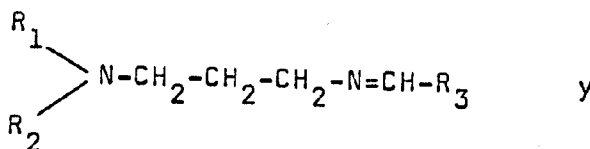
1964

les se entenderá en lo anterior y a continuación bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

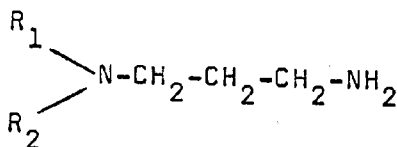
5. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se presenta, en caso dado, en forma de sus sales.
- 10.

Así se pueden formar in situ especialmente los compuestos de fórmula general

15.

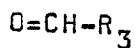


25. si un compuesto de fórmula general

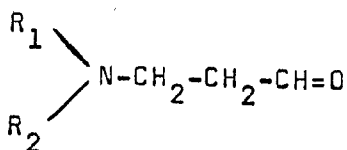




se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

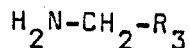


o un oxo-derivado funcional, capaz de reacción, del mismo, o bien un compuesto de fórmula general



o un oxo-derivado funcional, capaz de reacción, del mismo, con un compuesto de fórmula general

15.



20.

bajo condiciones reductoras, es decir, por ejemplo, en presencia de hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo, como arriba se ha descrito. Se forma aquí una de las bases de Schiff de la fórmula de arriba como producto intermedio, que entonces se reduce según la presente invención. Oxo-derivados funcionales, capaces de reacción, son por ejemplo los compuestos oxo acetalizados o acilalizados, o los correspondientes enoléteres o enol-ésteres.

25.

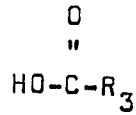
Las amidas utilizables como productos de partida de fórmula general

30.

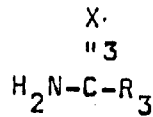




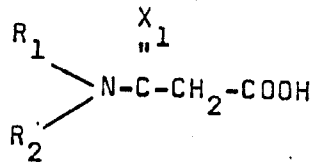
con un ácido carboxílico de fórmula general



o un derivado funcional del mismo, o una amina de fórmula general



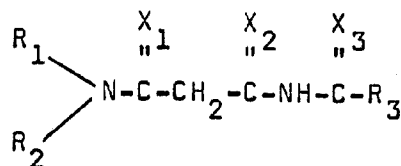
con un ácido carboxílico de fórmula general



- o un derivado funcional del mismo. En todos los casos tienen  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  el significado arriba indicado y como derivados funcionales del ácido carboxílico son de mencionar, por ejemplo, los ésteres, los haluros del ácido carboxílico, tales como los cloruros, o los anhídridos del ácido carboxílico, por ejemplo, los anhídridos puros o mixtos, tales como los anhídridos mixtos con ésteres monoalquílicos de ácido carbónico, tales como el carbonato monoetilico o isobutílico.
- 25.
- 30.

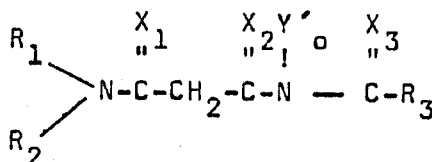


Además se pueden obtener también los compuestos de fórmula general



si en un compuesto de fórmula general

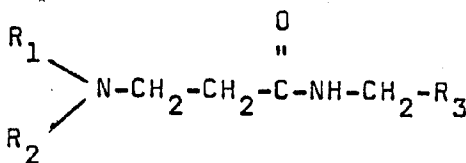
10.



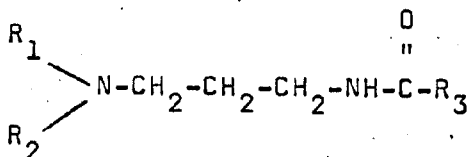
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  tienen los significados indicados y  $Y'_o$  significa un resto disociable por reducción o bien hidrogenólisis, por ejemplo, uno de los arriba mencionados,  $Y'_o$  se disocia por reducción o bien hidrogenólisis, por ejemplo como arriba se ha descrito.

20.

Los compuestos de fórmula general

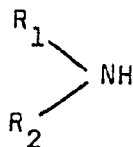


y

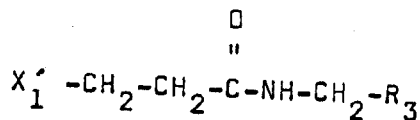




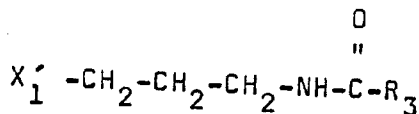
se pueden obtener también si una amina de fórmula general



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general

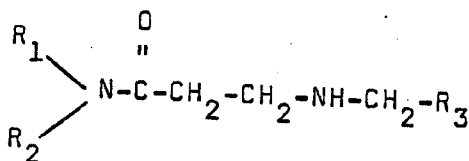


o bien



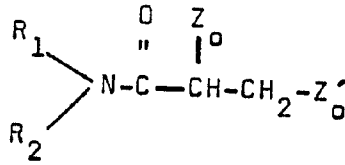
20. en la que  $X_1'$  significa un resto intercambiable por un radical amino, por ejemplo, uno de los arriba mencionados.

Los compuestos de fórmula general

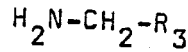


A)

30. se pueden obtener también si una amida de fórmula general

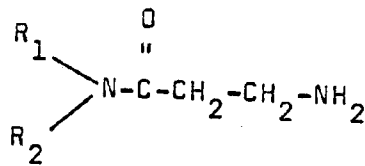


10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados,  $Z_0$  significa un átomo de hidrógeno y  $Z'_0$  representa un resto intercambiable por un radical amino, por ejemplo, un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, uno de los arriba mencionados ó  $Z_0$  y  $Z'_0$  representan juntos un segundo enlace, se hace reaccionar con una amina de fórmula general



en la que  $R$  tiene el significado indicado.

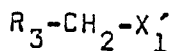
Los compuestos de fórmula A) se pueden obtener también si en un compuesto de fórmula general



25. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados, se introduce el resto  $R_3-CH_2$ , teniendo  $R_3$  el significado indicado.

La introducción del resto  $R_3-CH_2$  se efectúa en forma en si conocida, por ejemplo, mediante

30. reacción con un compuesto de fórmula

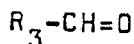


en la que  $R_3$  tiene el significado indicado y  $X_1$  significa un resto intercambiable por un radical amino, tal como un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, uno de los arriba indicados.

5.

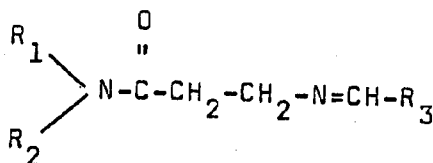
La introducción del resto  $R_3-CH_2$  se puede efectuar también en forma reductiva, es decir, por ejemplo, mediante reacción con un compuesto de fórmula general

10.



y reducción simultánea o ulterior del producto de condensación así obtenido de fórmula general

15.



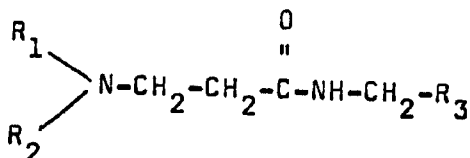
La reducción se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con hidruros de bimetalo, con excepción de aquellos que atacan la agrupación amida, tales como el hidruro de litio-aluminio es decir, por ejemplo, con borohidruro sódico. El enlace azometínico se puede reducir además en forma catalítica, por ejemplo, con hidrógeno catalíticamente activado, pudiendo servir por ejemplo el óxido de platino o el níquel Raney como catalizador.

25.

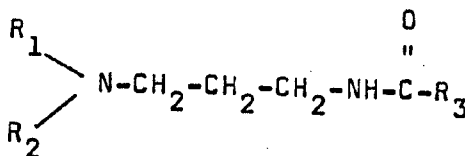
30.

Los compuestos libres obtenidos y sus sales se pueden transformar entre sí, por ejemplo, como arriba se ha descrito.

Los compuestos de fórmula general:



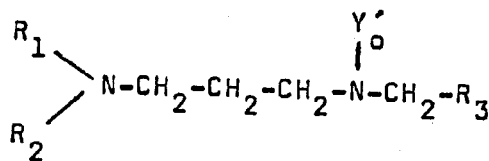
y



son nuevos y poseen asimismo un efecto antiinflamatorio. Se pueden emplear por lo tanto como antiflogísticos y forman asimismo un objeto de la presente invención.

20.

Los compuestos utilizables como productos de partida de fórmula general

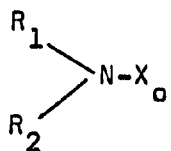


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados e  $Y'_O$  representa un resto dissociable, se pue-

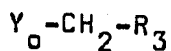
30.



den obtener, por ejemplo, si los compuestos de fórmula general

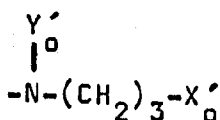


se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado arriba indicado y  $X_0$  significa el resto de fórmula

15.  $-(CH_2)_3-Z$  y uno de los restos  $Z$  ó  $Y_0$  representa un resto intercambiable por un radical amino, tal como por ejemplo, un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y el otro un radical amino sustituido con un resto dissociable, o cuando  $Y_0$  representa el resto de fórmula
- 20.



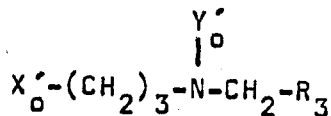
en la que  $X'_0$  significa un resto intercambiable por un radical amino, preferentemente un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y  $X_0$  significa hidrógeno.

30. Así se puede hacer reaccionar, por ejem-

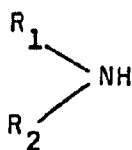


1968

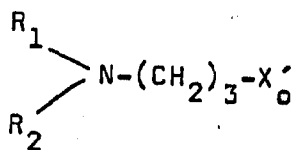
plo, un compuesto de fórmula general



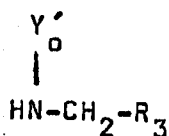
con una diarilamina de fórmula



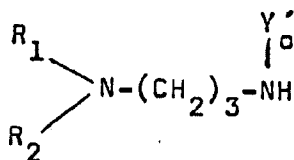
o un compuesto de fórmula



con una amina de fórmula



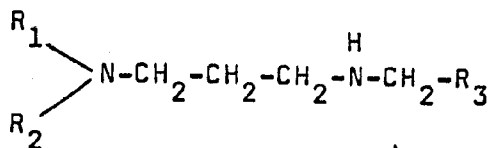
o una amina de fórmula general





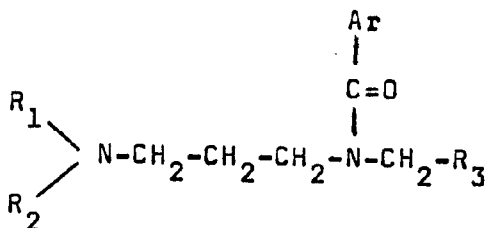


1968



5. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados, se  $\alpha$ -aralquilan o se acilan. La acilación se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, mediante reacción con un ácido carboxílico correspondiente, preferentemente en forma de sus derivados de ácido funcionales, capaces de reacción. Como derivados funcionales del ácido carboxílico entran en consideración, por ejemplo, los arriba mencionados.
10. La  $\alpha$ -aralquilación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, mediante reacción con un éster capaz de reacción de un  $\alpha$ -arilalcanol, por ejemplo, uno de los arriba mencionados.

15. Aquellos compuestos en los que  $Y'$  significa un resto  $\alpha$ -aralquilo se pueden obtener también si en un compuesto de fórmula general



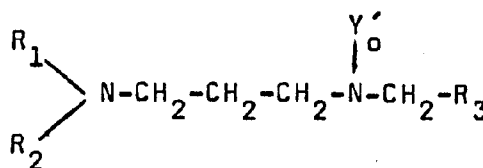
- en la que Ar significa un resto arilo, en caso dado sustituido, tal como el resto fenilo, el radical carbonilo se reduce al radical metileno. Como agente de reducción entran aquí en consideración los agen-
- 30.



tes de reducci3n de amida arriba mencionados.

Los compuestos libres obtenidos y sus sales, se pueden transformar entre si, por ejemplo, como arriba se ha descrito.

5. Los compuestos de f3rmula general:



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, Y' significa un resto acilo, por ejemplo, uno de los arriba mencionados, 6 un resto -aralquilo, tal como especialmente un resto bencilo, que tambi3n puede estar sustituido, por ejemplo, como se ha indicado para los restos de arilo, son nuevos y poseen asimismo un efecto anti-inflamatorio. Por lo tanto se pueden emplear como antiflogisticos y forman asimismo un objeto de la invenci3n.

20. Los dem3s productos de partida son conocidos o se pueden obtener, en caso de ser nuevos, segun m3todos en si conocidos.

25. Los nuevos compuestos, farmacol3gicamente activos, se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmac3uticos que los contengan en forma libre o en forma de sus sales no t3xicas en mezcla con un excipiente s3lido o l3quido, org3nico o inorg3nico, farmac3utico, adecuado para administraci3n topical, enteral o parenteral. Para la for-

30.

mación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, féculas, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicoles, vaselina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, cremas, supositorios o en forma líquida como soluciones, por ejemplo, como elixires o jarabes, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.

20. Los nuevos preparados se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o de aditivo a los piensos. Aquí se emplean, por ejemplo, los agentes de carga y de dilución o bien los piensos usuales.

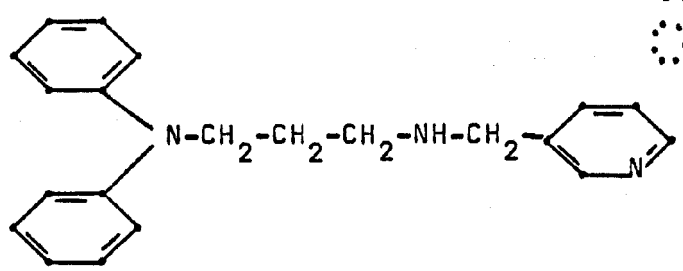
25. La invención se explica con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

#### EJEMPLO 1

30. A una solución de 31,5 g (0,1 mol) de N-

24 DIC

5. -(γ -difenilaminopropil)-/(3-piridil)-metiliden]-amina en 200 cc de metanol se agregan agitando, a temperatura ambiente, 4,8 g (0,15 mol) de borohidru ro sódico disueltos en 20 cc de agua. Enfriando se mantiene la temperatura de reacción durante 1 hora a 20°; después se hierve aún durante 30 minutos bajo reflujo. La solución clara se mezcla con 500 cc de agua y después se extrae con tolueno. Los extractos toluénicos se agitan una vez con un poco de agua, después se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene así la N-(γ -difenilamino propil)-/(3-piridil)-metil]-amina de fórmula



como aceite viscoso amarillento.

El monohidrocloreto se puede preparar como sigue: La base se disuelve en 3 partes de metanol y 7 partes de acetona y, cuidadosamente, neutraliza con 1 equivalente de cloruro de hidrógeno disuelto en éster acético. Cristaliza así el monohidrocloreto. Se calienta hasta que todo se haya disuelto, en caliente se agrega acetona hasta que empiece a enturbiar y se deja enfriar lentamente, con lo que se obtienen cristales incoloros cuyo p.f. es



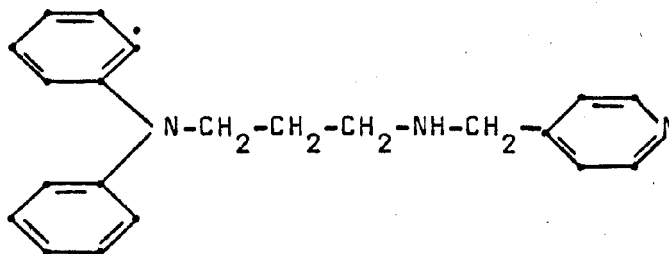
de 174-176°.

La base de Schiff empleada como producto de partida se puede obtener, por ejemplo, de la manera siguiente:

5. Una mezcla de 21,4 g (0,2 mol) de piridina-3-aldehído y 45,2 g (0,2 mol) de  $\gamma$ -difenílamino propilamina se hierve con 200 cc de benceno seco en el separador de agua. Después de 2 horas se ha separado la cantidad de agua esperada (0,2 mol = 3,6 cc).
10. La solución bencénica se evapora en vacío al chorro de agua y la N-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)-[3-piridil]-metiliden-7-amina así obtenida se emplea directamente para la reducción con borohidruro sódico.

EJEMPLO 2

15. Se disuelven 15,75 g (0,05 mol) de N-( $\gamma$ -difenílamino propil)-[4-piridil]-metiliden-7-amina en 150 cc de etanol y se hidrogena después de agregar 1 g de carbón de paladio al 10 % a temperatura ambiente. Después de la recepción de 1120 cc
20. (0,05 mol) de hidrógeno se separa por filtración del catalizador y el filtrado se evapora. El aceite viscoso residual es la N-( $\gamma$ -difenílamino propil)-[4-piridil]-metil-7-amina de fórmula





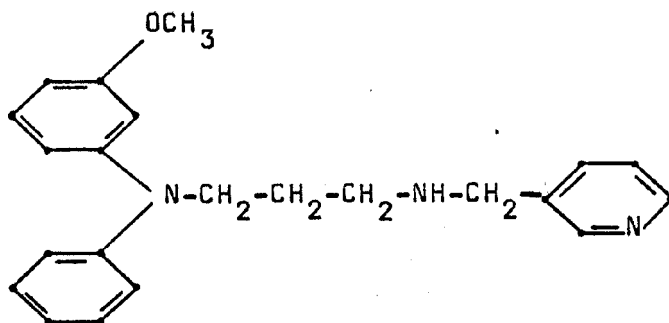
El hidrocioruro, obtenido por mezcla de una solución etanólica de la base con 2 equivalentes de ácido clorhídrico, forma cristales incoloros cuyo p.f. es de 235-237°.

- 5. La base de Schiff empleada para la hidrogenación se puede obtener en forma análoga a como se ha descrito para el compuesto similar en el ejemplo 1, mediante reacción de  $\gamma$ -difenilaminopropilamina con piridina-4-aldehído en benceno. La N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)-(4-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina es un aceite viscoso amarillo claro. ....

EJEMPLO 3

- 15. A una solución enfriada de 17 g de N-( $\gamma$ -(N-(m-metoxifenil)-fenilamino)-propil)-(3-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina en 150 cc de metanol se gotea una solución de 9,4 g de borohidruro sódico en 50 cc de agua. Se agita durante 30 minutos a 40°. La solución enfriada se mezcla con 100 cc de agua y se concentra por evaporación en el evaporador de rotación. Después se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se lavan una vez con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene así la N-( $\gamma$ -(N-(m-metoxifenil)-fenilamino)-propil)-(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina de
- 20. fórmula
- 25.

24 DEC 1968



como aceite amarillo.

10. 16,5 g de esta base se disuelven en 75 cc de éster acético y se mezcla con la cantidad calculada de cloruro de hidrógeno disuelto en éster acético. Los cristales incoloros precipitados se filtran en vacío y se recristalizan en etanol y éster.

15. El monohidrocloruro de la N-(3-(m-metoxifenil)-fenilamino)-propil-(3-piridil)-metilamina funde a 169-170°.

La base de Schiff empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

20. 39,7 g de N-(m-metoxifenil)-anilina, 26,3 cc de acilnitrilo, 2,76 g de acetato cúprico y 5,52 g de polvo de cobre se calientan en 26,3 cc de ácido acético glacial en el tubo de bomba durante 8 horas a 150°.

25. La mezcla de reacción se diluye con cloruro metilénico y se filtra en vacío. El filtrado se evapora en vacío al chorro de agua y el residuo de filtración se fracciona en alto vacío. Se obtiene así el β-N-(m-metoxifenil)-fenilamino-propionitrilo en forma de un aceite amarillento cuyo p.eb.

30. es de 112-175° (0,04 mm Hg).



43 g de este nitrilo se hidrogenan con 8g níquel Raney, 24 g de amoníaco líquido 3N 420 cc de etanol absoluto durante 10 horas a 80° y 100 at mosferas.

5. La solución separada por filtración se evapora y el residuo se disuelve en 200 cc de bence no. La fase bencénica se agita tres veces, cada una con 200 cc de una solución acuosa al 5 % de ácido láctico. Los extractos ácido lácticos reunidos se alcalinizan con amoníaco concentrado y se agita con cloruro metilénico. Después de evaporar el clo ruro metilénico se obtiene la  $\gamma$ -N-(m-metoxife nil)-fenilamino-7-propilamina en bruto.
- 10.

15. Una mezcla de 12,3 g de esta amina y 5,5 g de piridin-3-aldehído se hierve con una punta de espátula de monohidrato de ácido p-toluenesulfóni co en 250 cc de tolueno absoluto durante 17 horas en el separador de agua. La evaporación de la solu ción toluénica en vacío al chorro de agua de la
20. N- $\gamma$ -(N-(m-metoxifenil)-fenilamino)-propil-7-  
-(3-piridil)-metiliden-7-amina que se puede se guir elaborando sin ulterior limpieza.

#### EJEMPLO 4

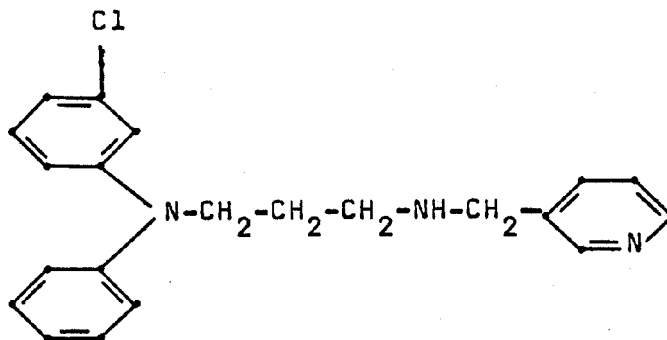
25. A una solución de 20,7 g de N- $\gamma$ -(N-  
-(m-clorofenil)-fenilamino)-propil-7-(3-piridil)-  
-metiliden-7-amina en bruto en 180 cc de metanol se gotea una solución de 11,5 g de borohidruro sódico en 80 cc de agua. Se agita durante 30 minutos a 40-50°, después se diluye con 150 cc de agua y se
30. concentra por evaporación en vacío. La fase acuosa



24

se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtiene así la N- $\gamma$ -(N-(m-clorofenil)-fenilamino)-propil- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina de fórmula

5.



15. en forma de un aceite. El hidrocloreuro obtenido de ella funde a 124-125<sup>o</sup>.

La base de Schiff empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

20. Mediante reacción de N-(m-clorofenil)-anilina y acrilonitrilo en presencia de acetato cúprico y polvo de cobre según el método descrito en el ejemplo 3 se obtiene el  $\beta$ -N-(m-clorofenil)-fenilamino- $\gamma$ -propionitrilo.

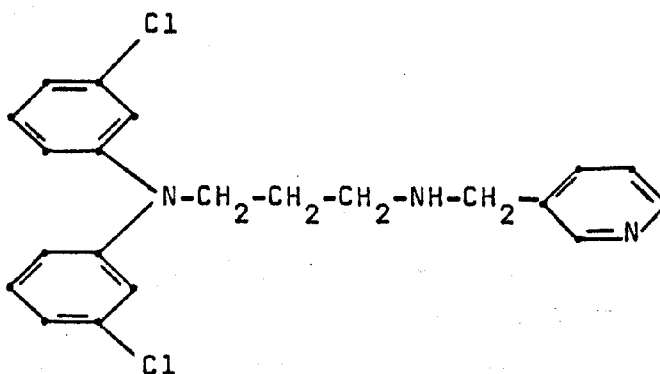
25. Este nitrilo se reduce de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 3 mediante níquel Raney en presencia de amoníaco a la  $\gamma$ -N-(m-clorofenil)-fenilamino- $\gamma$ -propilamina (P.eb. 154-158<sup>o</sup>/0,07 mm Hg).

30. 14,4 g de esta amina se hacen reaccionar según el método descrito en el ejemplo 3 con 6,5 g

de piridina-3-aldehído en presencia de una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico en 250 cc de tolueno absoluto a la N-(m-clorofenil)-fenil amino)-propil-(3-piridil)-metiliden-amina.

5. EJEMPLO 5

- 14,4 g de N-(bis-(m-clorofenil)-amino)-propil-(3-piridil)-metiliden-amina en bruto se disuelven en 150 cc de metanol. A esta solución se agregan agitando y goteando, bajo refrigeración desde el exterior, 8,5 g de borohidruro sódico en 60 cc de agua. Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y a 40-45° durante 30 minutos. Después se diluye la solución con 100 cc de agua y el metanol se retira en vacío. La fase acuosa residual se extrae dos veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtiene así la N-(bis-(m-clorofenil)-amino)-propil-(3-piridil)-metil-amina de fórmula





en forma de un aceite amarillento.

5. La base se disuelve en un poco de isopropanol y se neutraliza con una cantidad equivalente de ácido metanosulfónico. Los cristales incoloros precipitados se recrystalizan en isopropanol. Se obtiene así el N- $\gamma$ -(bis-(m-clorofenil)-amino)-propil- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina-bis-metanosulfonato cuyo p.f. es de 152-154°.

10. La base de Schiff empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

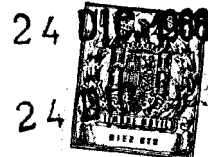
15. Mediante reacción de bis-(m-clorofenil)-amina y acrilonitrilo en presencia de acetato cúprico y polvo de cobre según el método descrito en el ejemplo 3 se obtiene el  $\beta$ -bis-(m-clorofenil)-amino- $\gamma$ -propionitrilo en bruto.

Este nitrilo se reduce de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 3 en presencia de níquel Raney con amoniaco a la  $\gamma$ -bis-(m-clorofenil)-amino- $\gamma$ -propilamina (P.eb. 170-180°/0,03 mm Hg).

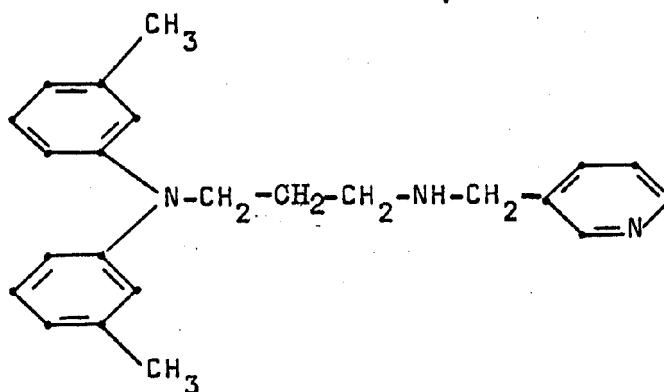
20. 11,1 g de esta amina se hierven con 4,4 g de piridina-4-aldehído, 1 punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico en 300 cc de tolueno absoluto durante 16 horas en el separador de agua. La solución evaporada en vacío al chorro de agua suministra  
25. la N- $\gamma$ -(bis-(m-clorofenil)-amino)-propil- $\beta$ -(3-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina en forma de un aceite amarillo claro.

EJEMPLO 6

30. 25,6 g de N- $\gamma$ -(bis-m-tolil)-amino)-propil- $\beta$ -(3-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina en bruto se disuelven en 250 cc de metanol. A esta solución se



- gotean, agitando y enfriando, 15 g de borohidruro sódico en 120 cc de agua. Se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente y durante 30 minutos a 40-50° y se diluye con 200 cc de agua. En vacío al chorro de agua se retira el metanol y la fase acuosa se extrae con cloruro metilénico. Los extracto cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene así la N-β-(bis-(m-tolil)-amino)-propil-(3-piridil)-metil-amina de fórmula
5.  
10.



en forma de un aceite amarillo. El monohidrocloruro preparado de ella funde a 146-147° y el correspondiente dihidrocloruro a 192-193°.

25. La base de Schiff empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

Mediante reacción de bis-(m-tolil)-amina y acrilonitrilo en presencia de acetato cúprico y polvo de cobre según el método descrito en el ejemplo 3 se obtiene el β-bis-(m-tolil)-amino-propionitrilo en bruto.

30.

24 DIC. 1968

Este nitrilo se reduce de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 3 mediante níquel Raney en presencia de amoniaco a la  $\gamma$ -bis-(m-tolil)-amino- $\gamma$ -propilamina (P. eb. 143,5-144<sup>o</sup>/8,065 mm Hg).

5.

19 g de esta amina, 8,95 g de piridina-3-aldehido y una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónica se hierven en 500 cc de tolueno absoluto durante 13 horas al baño María y la solución clara se evapora en vacío. Se obtiene la N- $\gamma$ -(bis-(m-tolil)-amino)-propil- $\gamma$ -(3-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina en bruto en forma de un aceite amarilló.

10.

EJEMPLO 7

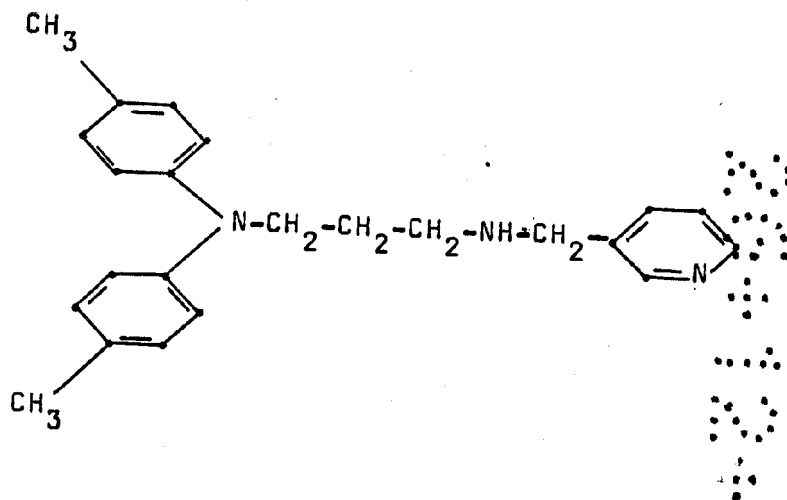
25,6 g de N- $\gamma$ -(bis-(p-tolil)-amino)-propil- $\gamma$ -(3-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina en bruto se disuelven en 250 cc de metanol. A esta solución se gotean, agitando y enfriando, 15 g de borohidruro sódico en 120 cc de agua. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante 16 horas y a 40-50<sup>o</sup> durante 30 minutos y se diluye con 200 cc de agua. En vacío al chorro de agua se retira el metanol y la fase acuosa se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos se secan sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene así la N- $\gamma$ -bis-(p-tolil)-amino)-propil- $\gamma$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina de fórmula

15.

20.

25.

24 DIC 1952



en forma de un aceite amarillo. El monohidrocloreuro preparado de ella funde a 143-144° y el correspondiente dihidrocloreuro a 209-210°.

15. La base de Schiff empleada como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

Mediante reacción de bis-(p-tolil)-amina y acrilonitrilo en presencia de acetato cúprico y polvo de cobre según el método descrito en el ejemplo 3 se obtiene el β - [ bis-(p-tolil)-amino ] - propionitrilo en bruto.

20.

Este nitrilo se reduce de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 3 mediante níquel Raney en presencia de amoníaco a la γ - [ bis-(p-tolil)-amino ] - propilamina (P. eb. 151°/0,04 mm Hg).

25.

19 g de esta amina, 8,95 g de piridina-3-aldehído y una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico se hierven en 500 cc de tolueno absoluto durante 13 horas en el separador de agua y la solución clara se evapora en vacío. Se obtiene así la

30.

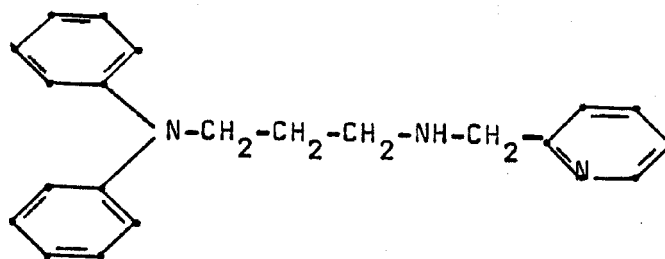
N - [ γ - (bis-(p-tolil)-amino)-propil ] - [ (3-piridil) -



-metiliden- $\gamma$ -amina en bruto en forma de un aceite a marillento.

EJEMPLO 8

5. A una solución de 31,5 g de N- $\gamma$ -difenílamino-propil-(2-piridil)-metiliden- $\gamma$ -amina en 200 cc de metanol se agregan agitando, a temperatura ambiente, 4,8 g de bromhidruo sódico disueltos en 20 cc de agua. Enfriando se mantiene la temperatura de reacción durante 1 hora a 20°, después se hierve aún durante 30 minutos bajo reflujo. La solución clara se mezcla con 500 cc de agua y después se extrae con tolueno. Los extractos toluénicos se agitan una vez con un poco de agua, después se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora.
10. Se obtiene así la N- $\gamma$ -difenílamino-propil-(2-piridil)-metil- $\gamma$ -amina de fórmula
- 15.



25. como aceite viscoso cuyo p.eb. es de 198-205°/0,05 mm Hg.

El monohidrocloruro obtenido de esta base funde, después de recrystalizar en agua, a 119-120°, el dihidrocloruro, después de recrystalizar en metanol y éter, a 200-202° (bajo descomposición).

30.



La base de Schiff empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

- Una mezcla de 21,4 g de piridina-2-aldehído y 45,2 g de  $\gamma$ -difenilaminopropilamina se hierve en 200 cc de benceno seco en el separador de agua. Después de 2 horas se ha separado la cantidad de agua esperada (0,2 mol = 3,6 cc). La solución bencénica se evapora en vacío al chorro de agua y se obtiene así la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil-2-piridil)-metilidén-7-amina en bruto.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 9

- 20,35 g de N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)-N-(3-piridil)-metil-7-bencilamina se hidrogenan catalíticamente en 400 cc de etanol absoluto con 3,0 g de carbón de paladio al 10 % a 45°C. En el plazo de 16 horas se recoge un equivalente de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador, se evapora y el residuo se cromatografía cuidadosamente en 500 g de óxido de aluminio activado (actividad II).
- 15.
- 20.
- 25.
- Se eluye con cloroformo reuniéndose las fracciones que según el cromatograma de capa delgada contiene la misma sustancia y son unitarias. La N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)-3-piridil)-metil-7-amina así obtenida se disuelve en 3 partes de metanol y 7 partes de acetona y cuidadosamente se neutraliza con 1 equivalente de hidrógeno clorado disuelto en éster acético.

- Cristaliza así el monohidrocloruro. Se calienta hasta que todo esté diluido, se agrega, bajo calor, acetona hasta comenzar un enturbiamiento y
- 30.



se deja enfriar lentamente. Se obtiene así en monohidrocloruro de la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina en forma de cristales incoloros del p.f. 174-176°.

5. La N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -bencilamina empleada como producto de partida se puede preparar de la manera siguiente:  
54 g de N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina y 19 g de trietilamina se disuelven en 300 cc de cloroformo. A esta solución se gotea a temperatura ambiente una solución de 24 g de cloruro benzoílico en 100 cc de cloroformo y a continuación se hierve durante 1 hora bajo reflujo. Se enfría, se extrae con solución de amoníaco acuoso, diluida, y se lava con agua. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío. Se obtiene así la N-benzoil-N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina en forma de un aceite amarillo, altamente viscoso, que según el cromatograma de capa delgada es unitario.
10. A una suspensión hirviendo de 4 g (0,1 mol) de hidruro de litio-aluminio en 300 cc de tetrahydrofurano anhidro se agrega gota a gota una solución de 21,05 (0,05 mol) de N-benzoil-N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina en 100 cc de tetrahydrofurano y se deja hervir durante 15 horas bajo reflujo. Después se enfría, se agregan 4 cc de agua, 4 cc de sosa caústica acuosa al 15 % y 12 cc de agua y se filtra en vacío de la parte insoluble.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

24 DIC



luble. El filtrado se evapora, el residuo se recoge en cloroformo y se agita bien con agua. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene así la N-( $\gamma$ -difenilamino-

5. propil)-N-(3-piridil)-metil- $\beta$ -benzilamina bruto que se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza.

EJEMPLO 10

10. A una suspensión hirviendo de 3,8 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto se gotea una solución de 11 g de N-(3-piridil)-metil- $\beta$ -(difenilamino)-propionamida en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. La suspensión se hierve bajo agitación durante 16 horas al reflujo. A la suspensión enfriada se gotean cuidadosamente, bajo agitación, 2,8 cc de agua, 3,8 cc de sosa cáustica al 15 % y 11,4 cc de agua. Se sigue agitando aún durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se filtra la suspensión y el filtrado se evapora en vacío. Se obtiene así la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\beta$ -amina como aceite amarillento, viscoso cuyo p.eb. es de 185-190° (0,01 mm Hg).

25. La base se disuelve en 3 partes de metanol y 7 partes de acetona y cuidadosamente se neutraliza con 1 equivalente de cloruro de hidrógeno disuelto en éster acético. Cristaliza así el monohidrocloreto. Se calienta hasta que todo está disuelto, bajo calor se agrega acetona hasta que empieza a enturbiar y se deja enfriar lentamente. Se obtiene así el
30. monohidrocloreto de la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)-



-/(3-piridil)-metil<sub>7</sub>-amina en forma de cristales incoloros cuyo p.f. es de 174-176°. Este hidrocloruro es idéntico al hidrocloruro descrito en el ejemplo 1.

5. La N-/(3-piridil)-metil<sub>7</sub>-β-(difenílamino)-propionamida empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:
- 10 g de ácido β-(difenílamino)-propionico, cuyo p.f. es de 115-118°, se disuelven en 50 cc de benceno absoluto y a temperatura ambiente se agita durante 10 minutos con 9,3 g de pentacloruro fosfórico. La solución bencénica se evapora en vacío. Se obtiene así el cloruro del ácido β-(difenílamino)-propiónico. El cloruro del ácido en bruto se disuelve en 35 cc de cloruro metilénico seco. A esto se agrega agitando una solución de 3,92 g de /(3-piridil)-metil<sub>7</sub>-amina en 100 cc de cloruro metilénico seco. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución cloruro metilénica se mezcla con 50 cc de agua y se extrae con solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas se lavan aún una vez con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtiene un aceite que se frota con 100 cc de éter. Los cristales así obtenidos se filtran en vacío y se secan. Se obtiene así la N-/(3-piridil)-metil<sub>7</sub>-β-(difenílamino)-propionamida cuyo p.f. es de 96-101°.

EJEMPLO 11

30. A una suspensión hirviendo de 1,5 g de hidruro de litio-aluminio en 30 cc de tetrahidrofuo-



24 DIC. 1958

- rano absoluto se gotea una solución de 3 g de N-nicotinoil- $\gamma$ -(difenilamino)-propilamina en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto. Después de agitar durante 14 horas y hervir al reflujo se enfría la mezcla de reacción y, bajo agitación, se mezcla gota a gota con 1,5 cc de agua, 1,5 cc de sosa cáustica al 15 % y 4,5 cc de agua. Se agita aún durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se filtra la suspensión y el filtrado se evapora en vacío. Se obtiene así la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\gamma$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina como aceite amarillento, viscoso, cuyo p.eb. es de 185-190° (0,01 mm Hg).
5. El monohidrocloruro preparado de la base funde a 174-176° y es idéntico al monohidrocloruro descrito en el ejemplo 1.
10. La N-nicotinoil- $\gamma$ -(difenilamino)-propilamina empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:
15. A una solución de 10 g de  $\gamma$ -(difenilamino)-propilamina en 100 cc de cloroformo se agrega una solución de 7 g de cloruro nicotínico destilado en 50 cc de cloroformo, con lo cual sube la temperatura interior a 55°. Después de hervir durante una hora bajo reflujo se enfría la fase orgánica, se extrae con agua y se lava con amoníaco acuoso. La solución clorofórmica secada sobre sulfato sódico se evapora y el residuo clorofórmico se fracciona en alto vacío, cristalizándose la cuarta fracción (P.eb. 195-230°/0,02 mm Hg) y la quinta fracción (P.eb. 250°/0,05 mm Hg) en una mezcla de benceno-éter. Se
- 20.
- 25.
- 30.



24

obtiene así la N-nicotinoil- $\gamma$ -(difenilamino)propilamina en forma de cristales incoloros cuyo p.f. es de 94-95°.

EJEMPLO 12

5. Una solución de 4,9 g de N,N-difenil- $\beta$ - $\gamma$ -(3-piridilmetil)-amino- $\gamma$ -propionamida en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto se gotea a una suspensión hirviendo de 4,9 g de hidruro de litio-aluminio. Después se hierve bajo agitación durante 8 horas al reflujo y se sigue agitando durante 6 horas a temperatura ambiente. Bajo agitación y enfriamiento se agregan cuidadosamente 4,9 cc de agua, 4,9 cc de sosa cáustica al 15 % y 15 cc de agua y a continuación se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente.
10. El precipitado se retira por filtración y la fase orgánica se evapora. Queda como residuo un aceite amarillo que, según el cromatograma de capa delgada (gel de sílice/cloroforno-metanol 18:2) contiene tres componentes principales. El aceite se disuelve en tolueno y se extrae tres veces, cada una con una solución acuosa de ácido láctico al 5 %. La fase toluénica, que contiene principalmente N-propenildifenilamina, se desecha. Los extractos ácido láctico reunidos se alcalinizan fuertemente con sosa cáustica concentrada y se agita con cloruro metilénico.
15. Los extractos cloruro metilénicos se secan sobre carbonato potásico anhidro y se evapora con lo que queda como residuo un aceite que, según el cromatograma de capa delgada se compone de N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\gamma$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina y  $\gamma$ -(3-piridil)-me
- 20.
- 25.
- 30.



24 DIC. 1950

til  $\gamma$ -amina. Las dos bases se separan mediante destilación en el tubo esférico. La N-( $\gamma$ -difencilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil  $\gamma$ -amina que queda se transforma en el hidrocioruro que funde a 174-176° y es idéntico al hidrocioruro descrito en el ejemplo 1.

5.

La N,N-difencil- $\beta$ -(3-piridil-metil)-amino  $\gamma$ -propionamida empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

10.

28,8 g de difencilamina se disuelven en 200 cc de benceno absoluto. A esto se gotea en el plazo de 30 minutos una solución de 15,4 g de cloruro acrílico en 50 cc de benceno absoluto. Después de agitar durante otros 30 minutos a temperatura ambiente se

15.

agregan a la solución bencénica 100 cc de ácido clorhídrico 1-N. Se agita y se separa la fase bencénica, que se lava tres veces, cada una con 100 cc de agua de hielo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene así

20.

la N,N-difencilacrilamida en bruto en forma de un aceite verde amarillento que se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza.

25.

15,6 g de N,N-difencilacrilamida en bruto se disuelven en 50 cc de etanol absoluto y se gotea a una solución de 21,3 g de  $\beta$ -(3-piridil)-metil  $\gamma$ -

30.

-amina en 100 cc de etanol absoluto manteniéndose la temperatura interior por debajo de los 30°. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y entonces se retira el etanol en vacío. El residuo se disuelve en tolueno y se agita con ácido clorhídrico



24 DIC

- 2-N. Las partes basicas se obtienen de la solución ácido clorhídrico mezclando con sosa cáustica al 50 % y extrayendo con cloroformo y separando por destilación en alto vacío la  $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina en exceso. El residuo oleinoso se disuelve en 50 cc de metanol absoluto. El pH de la solución se ajusta con cloruro de hidrógeno en éster acético a 5 la solución se concentra mediante adición de 100 cc de éster acético. Se forma un enturbiamiento; al reposar cristalizan cristales incoloros cuyo p.f. es de 159-161°. Mediante ulterior recristalización en 80 cc de metanol y 150 cc de éster acético se obtiene el hidrocioruro de la N,N-difenil- $\beta$ -(3-piridil)-metil)-amino- $\gamma$ -propionamida cuyo p.f. es de 162-163°.

EJEMPLO 13

Tabletas conteniendo 100 mg de hidrocioruro de la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina se pueden preparar, por ejemplo, en la siguiente composición:

	<u>Por tableta</u>
Hidrocioruro de la N-( $\gamma$ -difenilaminopropil)- $\beta$ -(3-piridil)-metil- $\gamma$ -amina	100 mg
25. Lactosa	50 mg
Fécula de trigo	50 mg
Acido silícico coloidal	13 mg
Fécula de maranta	24 mg
Talco	12 mg
30. Estearato de magnesio	1 mg
	<hr/> 250 mg

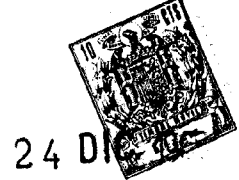


Preparación

- El hidrocioruro de la N-( $\gamma$ -difenilamino propil)-/(3-piridil)-metil-7-amina se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y con el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla en polvo se amasa con esta engrudo hasta que se haya formado una masa debilmente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se pasa nuevamente a través de un tamiz. Después se agregan y mezcla con la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 250 mg de peso.
- 5.
- 10.
- 15.

N O T A

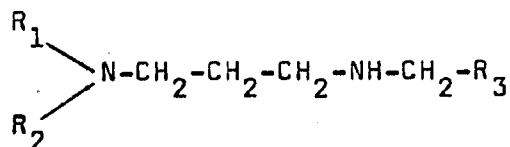
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza, con fechas y números siguientes: 8 de Septiembre de 1967, nº 12631/67; y 19 de Julio de 1968 nº 10811/68; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de In
- 20.
- 25.
- 30.



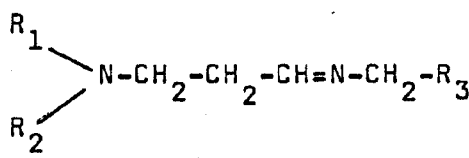
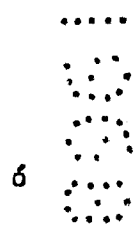
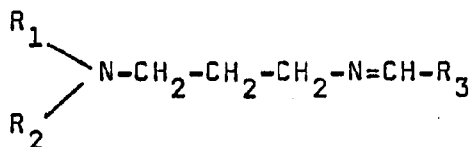
24 D

vención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS AMINICOS DE LA PIRIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

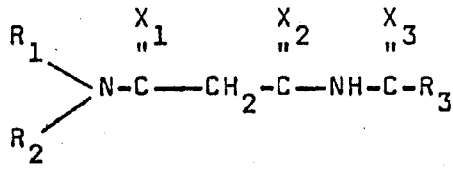
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados amínicos de la piridina de fórmula general  
5.



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan, respectivamente, un resto arilo y R<sub>3</sub> significa un resto piridilo, caracterizado, porque en un compuesto de fórmula general



25. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados, se reduce el enlace azometínico, o en un compuesto de fórmula general

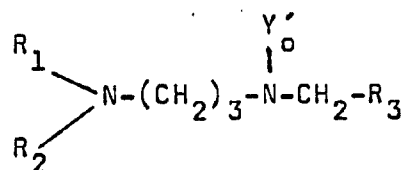


24 DIC.



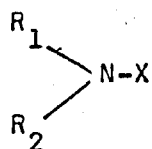
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados y donde uno o varios de los símbolos  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  significan respectivamente un átomo de oxígeno y los otros, respectivamente, átomos de hidrógeno, se reduce el radical carbonilo (o los radicales carbonilo), o en un compuesto de fórmula general

5.

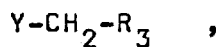


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados e  $Y'_O$  significa un resto dissociable, se disocia este resto, o un compuesto de fórmula general

15.



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados y  $X$  significa el resto de fórmula  $-(CH_2)_3-Z$  y uno de los restos  $Z$  e  $Y$  significa un resto  $X'_1$  intercambiable por un radical amino y el otro significa el radical amino, o en la que  $Y$  significa el res

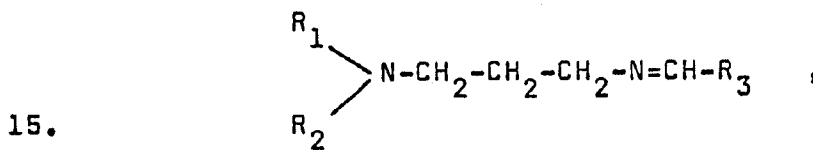
30.



24 DIC. 1968

to de fórmula  $-NH-(CH_2)_3-X'$ , significando  $X'$  un resto intercambiable por un radical amino, y  $X$  significa un átomo de hidrógeno, y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de los productos finales se modifican, introducen o modifican los sustituyentes y/o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, se reduce el doble enlace azometínico.

20. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque la reducción del enlace azometínico se efectúa con hidruros de bimetal ligero o catalíticamente.

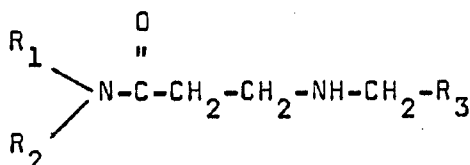
25. 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 3ª, caracterizado porque la reducción del enlace azometínico se efectúa con hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico.

30. 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª hasta 3ª, caracterizado porque la reducción catalítica del enlace azometínico se efecta



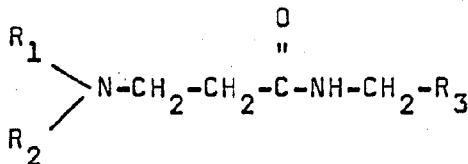
túa en presencia de óxido de platino o níquel Raney.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general



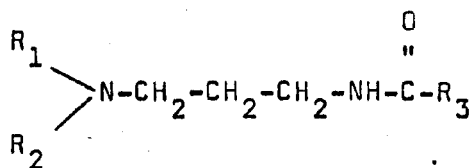
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, el radical carbonilo se reduce al radical metileno.

15. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general



25. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, el radical carbonilo se reduce al radical metileno.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, el radical carbonilo se reduce al radical metileno.

10. 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 6ª hasta 8ª, caracterizado porque la reducción de los radicales amida se efectúa con hidruros de bimetálico ligero.

16. 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 6ª hasta 9ª, caracterizado porque la reducción de los radicales amida se efectúa con un hidruro de metal alcalino o alcalino terroso.

11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 6ª hasta 10ª, caracterizado porque se emplea hidruro de litio-aluminio.

20. 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 6ª hasta 8ª, caracterizado porque la reducción de los radicales de amida se efectúa electrolíticamente.

25. 13ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los que  $Y'_O$  es un resto disociable por reducción.

30. 14ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 13ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los que  $Y'_O$  es un resto  $\alpha$ -aralquilo

24 DIC



ó un resto  $\alpha$ -aralcoxicarbonilo.

15<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>, 13<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup>, caracterizado porque se parte de compuestos en los que  $Y'_O$  es un resto bencilo o un resto carbobenzoxi.

16<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 13<sup>a</sup> hasta 15<sup>a</sup>, caracterizado porque la disociación de  $Y'_O$  se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.

10. 17<sup>a</sup>.- Procedimientos según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 13<sup>a</sup>, caracterizado porque se parte de compuestos en los que  $Y'_O$  es un resto arilsulfonílico y éste se disocia con hidrógeno naciente.

15. 18<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se parte de compuestos en los que  $Y'_O$  es un resto disociable por hidrólisis.

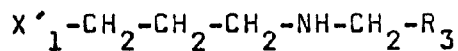
20. 19<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 18<sup>a</sup>, caracterizado porque se parte de compuestos en los que  $Y'_O$  es un resto acilo.

20<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>, 18<sup>a</sup> y 19<sup>a</sup>, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en forma ácida.

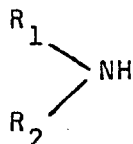
25. 21<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>, 18<sup>a</sup> y 19<sup>a</sup>, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en forma alcalina.

22<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque los compuestos de fórmula general

30.



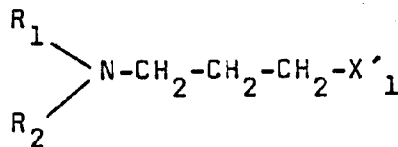
se hacen reaccionar con una diarilamina de fórmula



10. en la que  $X'_1$  significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.

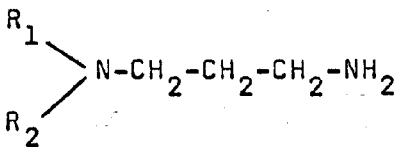
23ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula

15.



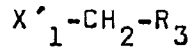
20. se hace reaccionar con una amina de fórmula  $H_2N-CH_2-R_3$ , en la que  $X'_1$  significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.

25. 24ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque una diamina de fórmula





se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



en la que  $X'_1$  significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª.

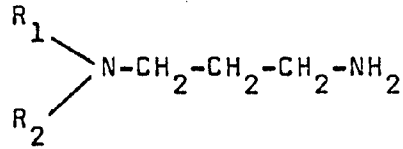
10. 25ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o una de las reivindicaciones 22ª hasta 24ª caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales el resto  $X'_1$  es un átomo de halógeno.

15. 26ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª o una de las reivindicaciones 22ª hasta 25ª, caracterizado porque el resto  $X'_1$  es un átomo de cloro o de bromo.

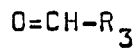
20. 27ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-26ª, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

25. 28ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-27ª, caracterizado porque un producto de partida se forma in situ y/o en caso dado se emplea en forma de una sal.

30. 29ª.- Procedimiento según la reivindicación 28ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula general



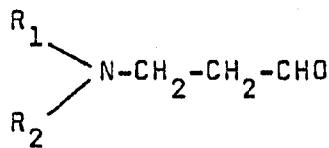
5. se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



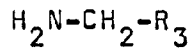
10. o un oxoderivado funcional, capaz de reacción, del mismo y el producto de condensación obtenido se reduce simultáneamente.

30ª.- Procedimiento según la reivindicación 28ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula general

15.



o un oxoderivado funcional, capaz de reacción, del mismo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



y el producto de condensación obtenido se reduce simultáneamente.

31ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-28ª, caracterizado porque en los

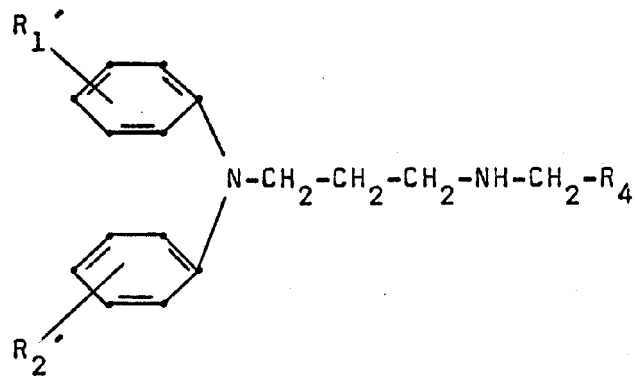
30.



compuestos obtenidos que muestran en un anillo aromá-  
tico restos de alcoxi inferior, estos se transfor-  
man en radicales hidroxilo libres.

5. 32a.- Procedimiento según una de las rei-  
vindicações 1a-28a, caracterizado porque en los  
compuestos obtenidos que en un núcleo aromático mues-  
tran radicales hidroxilo libres estos se alquilan.

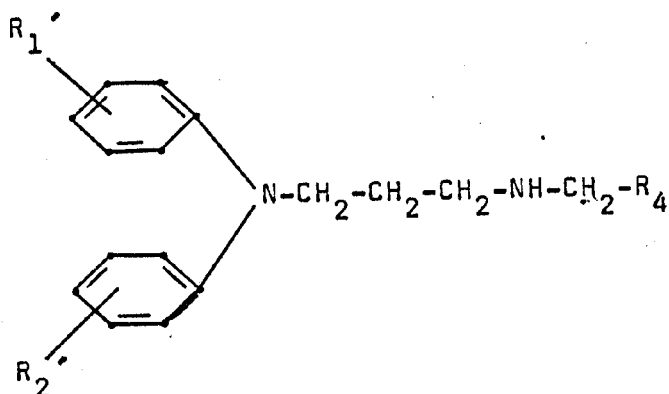
10. 33a.- Procedimiento según una de las rei-  
vindicações 1a-28a, caracterizado porque se pre-  
paran compuestos de fórmula



en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan átomos de hidrógeno,  
restos de alquilo inferior, radicales de alcoxi in-  
ferior, radicales hidroxilo o átomos de halógeno y  
 $R_4$  significa un resto piridilo sin sustituir.

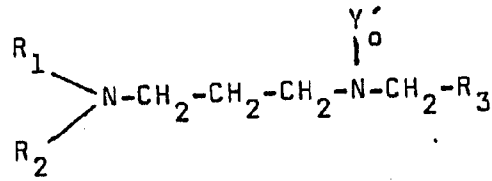
25. 34a.- Procedimiento según una de las rei-  
vindicações 1a-28a, caracterizado porque se prepa-  
ran compuestos de fórmula

24 DI'

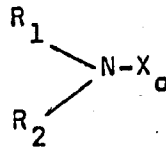


10. en la que R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' significan átomos de hidrógeno, restos de alquilo inferior, radicales de alcoxí inferior, radicales hidroxilo o átomos de halógeno y R<sub>4</sub> significa un resto piridilo sin sustituir, enlazado en la posición 3 ó 4.
15. 35a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a-25a, caracterizado porque se prepara la N-[-γ -difenilaminopropil]-[-(4-piridil)]-metil]-amina ó la N-[-γ -difenilaminopropil]-[-(3-piridil)]-metil]-amina.
20. 36a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a-28a y 31a-35a, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma libre:
- 37a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a-28a y 31a-35a, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
25. 38a.- Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula

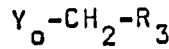
27 DIC.



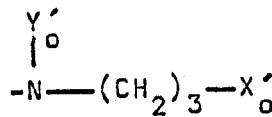
en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan cada vez un resto ari-  
 lo,  $R_3$  significa un resto piridilo y  $Y'_o$  significa  
 un resto  $\alpha$ -aralquilo o un resto acilo, caracte-  
 rizado porque un compuesto



15. se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



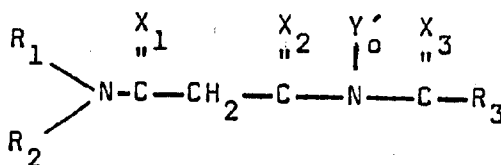
20. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indi-  
 cados y  $X_o$  significa el resto de fórmula  $-(CH_2)_3-Z$   
 y uno de los resto  $Z$  e  $Y'_o$  significa un resto inter-  
 cambiabile por un radical amino y el otro el radical  
 amino de fórmula  $-NH-Y'_o$  ó  $Y'_o$  significa el resto de  
 fórmula



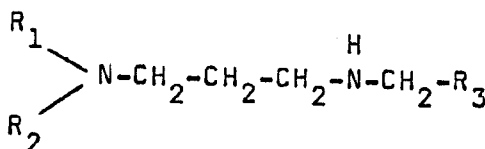
30.  $X'_o$  es un resto intercambiabile por un radical amino



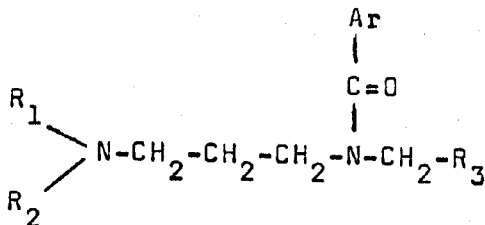
y  $X_0$  significa hidrógeno, ó en un compuesto de fórmula



10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados,  $Y_0$  significa un resto  $\alpha$ -aralquilo y uno o varios de los sustituyentes X es un átomo de oxígeno y los otros cada vez significan dos átomos de hidrógeno, el radical carbonilo (o los radicales carbonilo) se reduce al radical metileno (o a los radicales metileno), o un compuesto de fórmula
- 15.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados, se  $\alpha$ -aralquiliza o acila, o en un compuesto de fórmula



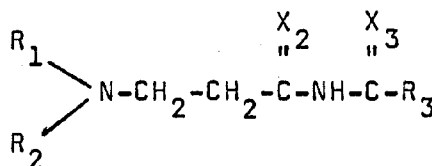


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados indicados y Ar significa un resto arilo, el radical carbonilo se reduce al radical metileno y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en las bases libres o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales.

5.

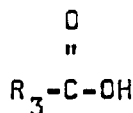
39a.- Procedimiento para la preparación de amidas de fórmula general

10.



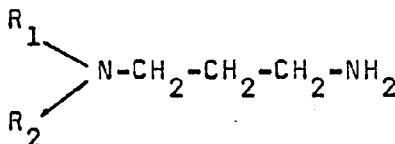
15.

en la que  $R_1$  y  $R_2$  significan, respectivamente, un resto arilo,  $R_3$  significa un resto piridilo, y uno de los restos  $X_2$  y  $X_3$  significa un átomo de oxígeno y el otro significa dos átomos de hidrógeno, caracterizado porque un ácido de fórmula



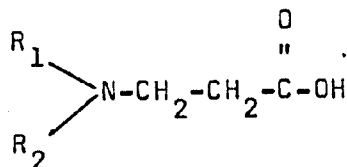
25.

o un derivado funcional, capaz de reacción, del mismo, se hace reaccionar con una amina de fórmula



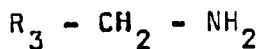


o bien un ácido de fórmula

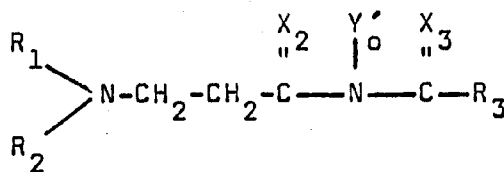


o un derivado funcional, capaz de reacción, del mismo se hace reaccionar con una amina de fórmula

10.

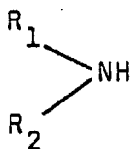


o en un compuesto de fórmula



20. en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> tienen los significados indicados y Y<sub>0</sub>' significa un resto dissociable por reducción o bien por hidrogenólisis, Y<sub>0</sub>' se disocia por reducción o bien por hidrogenólisis, o una amina de fórmula

25.



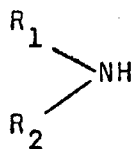
30. en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados indicados,



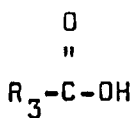
24 Dic. 1956



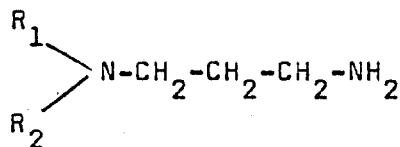
o un derivado funcional, capaz de reacción, del mismo se hace reaccionar con una amina de fórmula



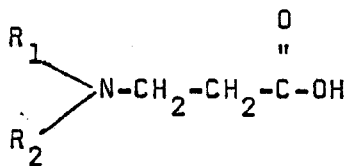
o bien un ácido de fórmula



15. o un derivado funcional, capaz de reacción del mismo, se hace reaccionar con una amina de fórmula



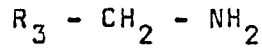
o bien un ácido de fórmula



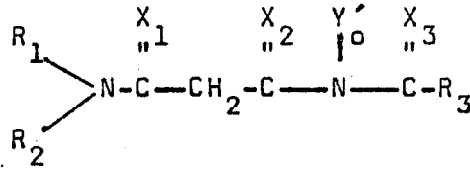
o un derivado funcional, capaz de reacción, del mismo, se hace reaccionar con una amina de fórmula



24 DIC. 1965

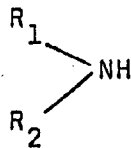


o en un compuesto de fórmula general

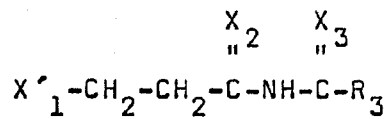


10. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  tienen los significados indicados e  $Y'_0$  significa un resto disociable por reducción o bien por hidrogenólisis,  $Y'_0$  se disocia por reducción o bien por hidrogenólisis, o una amina de fórmula

15.



20. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general



30. en la que  $R_3$  tiene el significado indicado, uno de los restos  $X_2$  y  $X_3$  significa un átomo de oxígeno y el otro dos átomos de hidrógeno y  $X'_1$  significa un





sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 68 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 DIC 1968

CIBA SOCIETE ANONYME.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
E. P. Firmado: E. Hernández Kutz

A large, stylized signature scribble that overlaps the text 'CIBA SOCIETE ANONYME.' and 'A. GOMEZ ACEBO Y MODEI'. The scribble consists of several overlapping loops and lines, obscuring the text beneath it.

