

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



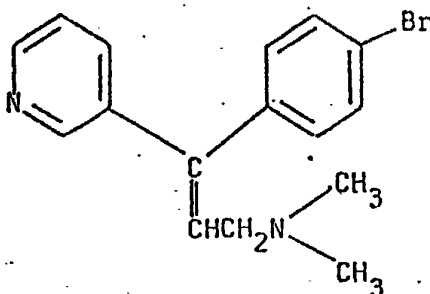
ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	458.997	
	20-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
76/05779-3	21-5-76	Suecia
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
④④ TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N,N-DIMETIL-3-(4-BROMOFENIL)-3-(3-PIRIDIL)-ALILAMINA"		
④⑤ SOLICITANTE (ES)		
PHARMASTRA AG		(KZ 508-1)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Höhenweg 11, Zug, Suiza		
④⑥ INVENTOR (ES)		
Peter Bamberg, Thore Oskar Värner Rydh y Ladislav Janos Sandor Végh		
④⑩ TITULAR (ES)		
④⑪ REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P-65.917)

1 La presente invención se refiere a un nuevo proce-
dimiento para preparar compuestos terapéuticamente activos
de fórmula

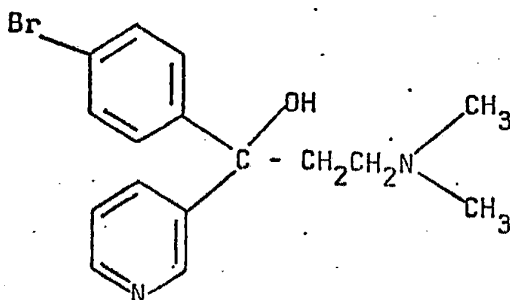


10 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención se -
refiere también a nuevos compuestos intermedios útiles en -
la preparación del compuesto de la fórmula anterior.

15 El objeto de la invención es proporcionar un pro-
cedimiento nuevo y técnicamente ventajoso para la produc-
ción de compuestos de fórmula I.

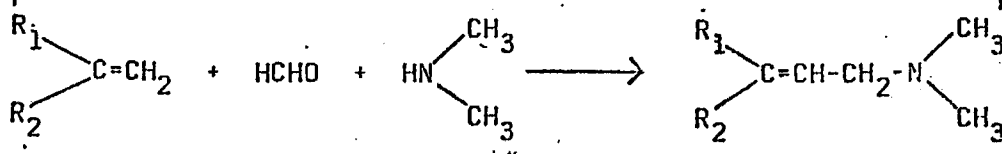
El producto final, N,N-dimetil-3-(4-bromofenil)-
-3-(3-piridil)alilamina es conocido ya por la Patente Sueca
361.663, y se cree que es útil como agente terapéutico, es-
pecialmente como agente antidepresivo o ansiolítico.


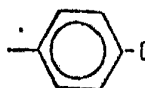
20 En la patente citada se describe un método para -
preparar el producto citado, que comprende deshidratar un -
compuesto de fórmula



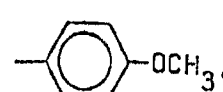
1 con un agente deshidratante tal como ácido sulfúrico concen-
 trado. Aunque se dice que este método es válido y da un ren-
 dimiento aceptable a escala de laboratorio, no da buen re-
 sultado a una escala deseable para la preparación comercial.
 5 Así, a esta escala se ha conseguido un rendimiento de pro-
 ducto de isómero puro no mayor del 20%. Por ello, y por - -
 otras circunstancias, la preparación del compuesto según el
 método conocido es demasiado costosa.

10 En J. Am. Chem. Soc., 77, 4636 (1955) se describe
 una reacción según el esquema general



15 donde $-R_1$ es  o  y R_2 es CH_3 ,

o $-R_1$ es  y R_2 es CH_3 ,

20 o $-R_1$ y R_2 son ambos .

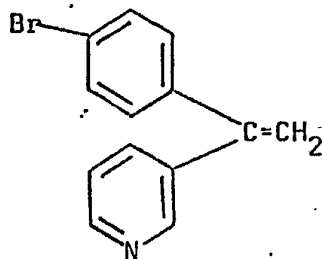
En esos sistemas, la formación de un compuesto in-
 termedio activo de fórmula



30 durante la reacción, está favorecida por los grupos donado-
 res de electrones R_1 y R_2 .

1 En un sistema correspondiente en el que se emplea
un compuesto de fórmula

5



10

la formación de un compuesto intermedio activo similar no es, sin embargo, probable, a causa de la ausencia de tales grupos donadores de electrones.

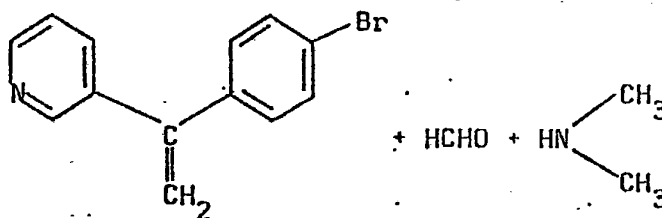
15

Sin embargo, en la presente invención se ha intentado efectuar una reacción de aminometilación con el compuesto citado, en las condiciones sugeridas en la referencia. No se consiguió, aunque se probaron diversas variaciones en dichas condiciones.

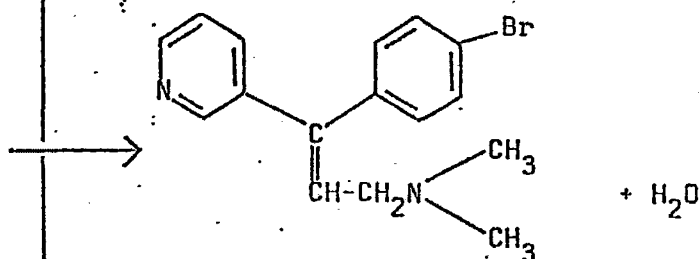
20

Se ha encontrado sorprendentemente, sin embargo, según esta invención, que, en ciertas condiciones, puede efectuarse una reacción según el esquema

25



30



1 con grandes ventajas. Este método aporta un mayor rendimien
to y una economía de producción mucho mayor, en comparación
con el método sugerido anteriormente para preparar el mismo
compuesto. La mayor economía de producción se debe, además
5 de al mayor rendimiento, en parte al hecho de que pueden --
usarse materiales de partida baratos, y a que el material -
de partida que no ha reaccionado puede recogerse fácilmente
para su nuevo uso.

10 Para efectuar la reacción con éxito, las condicio
nes de reacción tienen que controlarse cuidadosamente. Así,
se ha encontrado que debe usarse un exceso de amina con re-
lación al formaldehído. Es adecuado que la relación molar -
de dichos reaccionantes sea de alrededor de 2:1.

15 Las cantidades relativas de 1-(4-bromofenil)-1-
-(3-piridil)-eteno y formaldehído han de dar un exceso sus-
tancial de formaldehído. Preferiblemente, la relación molar
es de alrededor de 1:2, pero la relación puede variarse has-
ta 1:6 conservando una buena conversión.

20 Adecuadamente, la reacción se efectúa en disolu-
ción. Un disolvente preferido es el ácido acético. Otros di-
solventes posibles son, por ej., los alcoholes inferiores.
Se ha comprobado que es deseable emplear una concentración
comparativamente alta de los reaccionantes en el disolven-
te. Cuando se usa ácido acético, la relación molar de 1-(4-
25 -bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno a disolvente ha de ser de
alrededor de 1:4 a alrededor de 1:8, y preferiblemente alre-
dedor de 1:5.

30 La temperatura de reacción es, adecuadamente, de
alrededor de 110° a 120°C, es decir próxima al punto de ebu-
llición del disolvente preferido. Pueden usarse temperaturas

1 más bajas, aunque ello disminuye la velocidad de reacción.
Es adecuado dejar que la reacción transcurra durante alre-
dedor de 4 a 7 horas. Con este tiempo de reacción se obtie-
ne una conversión máxima, y se evita esencialmente la for-
5 mación de impurezas y subproductos.

La reacción es catalizada por ácidos. Un catali-
zador preferido es HCl. El efecto del catalizador ácido --
puede obtenerse simplemente usando la amina reaccionante -
en forma de su sal de adición de ácido, y por ello el reac-
cionante de amina más preferido es el clorhidrato de dime-
10 tilamina.

La conversión puede mejorarse más por adición de
tamices moleculares, cuya finura es, adecuadamente, de 3 -
angstroms.

15 Se ha encontrado que un medio de obtener una con-
versión mejorada es destilar parte del disolvente, sustitui-
éndola a continuación por una cantidad igual de disolven-
te de nueva aportación. Dicho procedimiento puede efectuar-
se una o varias veces en el curso de la reacción. Se cree
20 que el efecto beneficioso logrado en la conversión se debe
a una eliminación del agua formada en la reacción.

Una vez terminada la reacción y separado el di-
solvente, se obtiene en general un aceite bruto que contie-
ne el producto final deseado y cierta cantidad del material
de partida. El material de partida puede obtenerse en for-
ma del clorhidrato por extracción con un disolvente tal co-
mo cloruro de metileno, a un pH entre 1 y 4. El clorhidra-
to de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno recuperado pue-
de usarse de nuevo, bien directamente o después de conver-
tirlo en 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno. Generalmente
30

1 no es necesaria la purificación del material de partida recuperado.

5 A partir de la mezcla restante puede obtenerse el compuesto final por cristalización, posiblemente después de decolorarlo con un adsorbente tal como carbón vegetal o gel de sílice.

10 El compuesto final existe en diferentes formas estereoisómeras, es decir en una forma Z y una forma E según la nomenclatura de la IUPAC (J. Org. Chem. 35, 2849-2867, sept. 1970), que pueden aislarse. Preferiblemente se aísla el isómero Z, que es terapéuticamente activo como agente antidepresivo. Según el procedimiento de la presente invención, la relación obtenida del isómero Z al isómero E es de alrededor de 2,5:1.

15 El aislamiento del producto final, tanto en forma de base como de sal de un ácido, preferiblemente un ácido terapéuticamente aceptable, está comprendido en el objeto de la invención, así como el aislamiento en diferentes formas cristalizadas hidratadas.

20 El material de partida empleado en el procedimiento descrito anteriormente constituye otro aspecto de la presente invención. Este material de partida puede prepararse a partir de compuestos conocidos según el siguiente esquema de reacción:

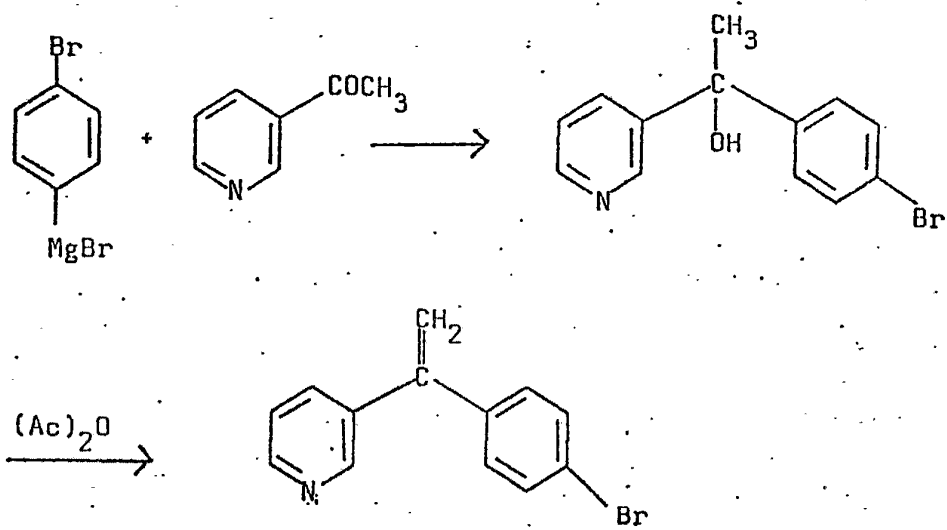
25

30

1

5

10



15

Un compuesto de Grignard preparado a partir de dibromobenceno se hace reaccionar con 3-acetilpiridina en una disolución etérea, para la formación de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol. Este compuesto intermedio es otro aspecto más de la invención.

20

El compuesto intermedio se deshidrata después para la formación de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno. Esto puede hacerse por calentamiento en anhídrido acético. El compuesto intermedio derivado de etanol no se aísla necesariamente en el curso del proceso.

25

Según una modificación del procedimiento de la presente invención, los productos finales de fórmula I pueden prepararse a partir de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol sin aislamiento del correspondiente eteno sustituido formado. En este caso, el etanol sustituido se deshidrata con un agente deshidratante tal como anhídrido acético, y posiblemente con adición de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico. El exceso de agente deshidratante se destruye

30

1 ye después con una cantidad apropiada de agua. Después, se
añade formaldehído y dimetilamina, y el procedimiento se -
continúa esencialmente como se ha descrito antes.

5 En la práctica clínica los compuestos de la pre-
sente invención se administran normalmente por vía oral, -
rectal o por inyección, en forma de preparaciones farmacéu-
ticas que comprenden el ingrediente activo, bien en forma
de base libre o de sal de adición de ácido no tóxica, far-
macéuticamente aceptable, por ej. en forma de clorhidrato,
10 bromhidrato, lactato, acetato, sulfato o sulfamato, en aso-
ciación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por
consiguiente, se entiende que las expresiones referentes -
al nuevo compuesto de esta invención incluyen tanto la ba-
se de amina libre como las sales de adición de ácido de la
15 base libre, a no ser que el contexto en el que se usan ta-
les expresiones, por ej. en los ejemplos específicos, no -
concurden con el concepto general. El excipiente puede --
ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsu-
la. Estas preparaciones farmacéuticas constituyen otro as-
20 pecto de esta invención. Usualmente, la sustancia activa -
constituye de 0,1 a 95% en peso de la preparación, y más -
específicamente del 0,5 al 20% en peso, para preparaciones
destinadas a inyección, y de 2 a 50% en peso para prepara-
ciones adecuadas para administración oral.

25 Para producir preparaciones farmacéuticas que con-
tienen un compuesto de la invención en forma de unidades -
de dosificación para aplicación oral, el compuesto selec-
cionado puede mezclarse con un excipiente sólido pulveru-
lento, por ej. lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almido-
30 nes tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilo-

1 pectina, derivados de celulosa, o gelatina, y un lubrican-
te tal como estearato de magnesio, estearato de calcio o -
ceras de polietilenglicol, y después se comprime para for-
mar tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los nú-
5 cleos, preparados como se ha descrito antes, pueden recu-
brirse con una disolución de azúcar concentrada que puede
contener, por ej. goma arábica, gelatina, talco o dióxido
de titanio. Alternativamente, la tableta puede recubrirse
con una laca disuelta en un disolvente orgánico, o mezcla
10 de disolventes orgánicos, volátiles. Pueden añadirse colo-
rantes a estos recubrimientos, para distinguir fácilmente
las tabletas que contienen diferentes sustancias activas o
diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blan-
15 das (cápsulas cerradas de forma de perla) que constan de -
gelatina y, por ejemplo, glicerina, o cápsulas cerradas si-
milares, la sustancia activa puede mezclarse con un aceite
vegetal. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener --
granulados de la sustancia activa en combinación con exci-
20 pientes sólidos pulverulentos, tales como lactosa, sacaro-
sa, sorbita, manita, almidones (por ej. almidón de patata,
almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa, o
gelatina.

Pueden prepararse unidades de dosificación para
25 aplicación rectal en forma de supositorios que comprenden
la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o
cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia
activa en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral
30 pueden ser en forma de jarabes o suspensiones por ejemplo,

1 disoluciones que contienen de alrededor de 0,2% a alrededor
de 20% en peso de la sustancia activa aquí descrita, siendo
el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina y -
propilenglicol. Opcionalmente, estas preparaciones líquidas
5 pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes,
sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante.

Pueden prepararse disoluciones para aplicaciones
parenterales por inyección en una disolución acuosa de una
sal farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, de la sus-
10 tancia activa, preferiblemente en una concentración de des-
de alrededor de 0,5% a alrededor de 10% en peso. Estas diso-
luciones pueden contener también agentes estabilizantes y/o
agentes tamponadores, y pueden disponerse convenientemente
en ampollas de diversas unidades de dosificación.

15 Adecuadamente, las dosis diarias de los compues-
tos de esta invención en tratamiento terapéutico son de 25
a 250 mg en administración peroral, preferiblemente 50 a ---
150 mg, y de 5 a 50 mg en administración parenteral, prefe-
riblemente de 10 a 30 mg. Una preparación en forma de uni-
20 dad de dosificación para administración oral puede contener
10-50 mg, preferiblemente de 10 a 25 mg, de sustancia acti-
va por unidad de dosificación.

Las preparaciones para aplicación oral, tales co-
mo tabletas o gránulos, contienen adecuadamente el ingre- -
25 diente activo en forma de su diclorhidrato monohidratado.

La invención se ilustra además por medio de los -
ejemplos siguientes, pero sin limitarse a ellos.

30 Preparación del material de partida y de compues-
tos intermedios para el material de partida

1 Ejemplo 1. 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol
 48,8 g (0,206 moles) de 1,4-dibromobenceno se di-
 solvieron en 200 ml de éter-éter de petróleo(40-60°C)-tolue-
 no (7:2:1) y se colocaron en un embudo de decantación. 4,88
5 g (0,20 moles) de magnesio se cubrieron con 15 ml de la di-
 solución anterior. Para la ignición del Grignard se añadie-
 ron un cristal de yodo y 3 gotas de yoduro de metilo, agi-
 tándose esta mezcla bajo argón. Tras la ignición, se añadió
 la disolución de dibromobenceno restante a la velocidad de
10 reflujo rápido. Este procedimiento tardó 15 minutos, y la -
 temperatura de reacción era de 36-38°C. Una vez completada
 la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 60 minu-
 tos más a temperatura ambiente y se enfrió a 18-20°C. Se --
 añadieron 18 g (0,15 moles) de 3-acetilpiridina en 80 ml de
15 éter, a tal velocidad que la temperatura de reacción no ex-
 cedió de 25-27°C. Después se dejó que la reacción transcu-
 rriera durante una hora a temperatura ambiente y se enfrió
 a 15°C. Se añadieron gota a gota 25 ml de cloruro de amonio
 al 25%, y la disolución de reacción transparente se separó
20 del precipitado. Este precipitado se lavó con 200 ml de --
 MIBC (metil-isobutil-cetona) caliente que contenía 10 ml de
 cloruro de amonio al 25%, se filtró y se lavó con otros 50
 ml de MIBC. Los disolventes orgánicos reunidos se sometie-
 ron a extracción 4 veces con 100 ml de ácido clorhídrico --
25 1N, las capas acuosas se neutralizaron con hidróxido de so-
 dio al 30% y se sometieron a extracción 3 veces con 100 ml
 de cloruro de metileno. Las capas orgánicas se evaporaron.
 42 g de producto bruto se disolvieron en 60 ml de etanol y
 se añadieron gota a gota 20 ml de ácido clorhídrico conc. -
30 Tras la adición de unos 40-50 ml de éter cristalizó clorhi-

1 drato de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol. El producto
se recogió por filtración y se secó. Producción, 25,4 g -
(54%), p. de f. 191-194°C. Tras una nueva cristalización de
una pequeña muestra a partir de etanol, el punto de fusión
5 era de 199-200°C.

La base libre se obtuvo en un 90-95% tras extrac-
ción con carbonato-cloruro de metileno y cristalización a -
partir de tolueno-éter de petróleo. P. de f. 104-105°C.

10 El proceso anterior se repitió usando diferentes
cantidades de 3-acetilpiridina, con las cantidades equiva-
lentes de disolvente y reaccionantes. Dichas cantidades y -
el rendimiento porcentual de clorhidrato de 1-(4-bromofo- -
nil)-1-(3-piridil)-etanol son las siguientes: 74 g, 53%; -
9 g, 57%; 18 g, 47%, y 18 g de nuevo, 59%.

15 Ejemplo 2. 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno

101 g (0,32 moles) de clorhidrato de 1-(4-bromofo
nil)-1-(3-piridil)-etanol en 280 ml de anhídrido acético se
calentaron a 130°C bajo reflujo y en atmósfera de argón en
20 un sistema cerrado. Esta disolución se dejó enfriar a 90°C
y se añadieron gota a gota 4 ml de ácido clorhídrico 6N. La
disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambien
te, y se añadieron 400 ml de éter con agitación para comple
25 tar la precipitación. Este precipitado se filtró, se lavó -
con éter y se secó. Se obtuvieron 85 g (89%) de clorhidrato
de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno, p. de f. 230-233°C.
La base libre se obtuvo después de una extracción con carbo
nato-cloruro de metileno, en forma de un aceite; p. de eb.
115-120°C/0,1 Torr. Tras cristalización, el punto de fusión
30 de la base libre era de 44,5-46,5°C.

1 Ejemplo 3. 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol

187 ml de cloruro de tionilo se añadieron a 50 g
(0,406 moles) de ácido nicotínico en un baño de hielo, de
modo que la temperatura de reacción se mantuvo en 40°C. Es-
5 ta mezcla se calentó durante 1/2 hora a 40°C, 1 hora a 50°C
y 1,5 horas a 70°C de temperatura del baño.

El cloruro de tionilo en exceso se destiló bajo -
presión reducida, y la suspensión se dejó enfriar. Se aña-
dieron 100 ml de éter, y los cristales se recogieron por --
10 filtración. Se obtuvieron 68 g de clorhidrato de cloruro de
ácido nicotínico. Rendimiento, 94%.

14,24 g (0,08 moles) de clorhidrato de cloruro de
ácido nicotínico se pusieron en suspensión en 70,65 g (0,45
moles) de bromobenceno. Con buena agitación, se añadieron -
15 26,7 g (0,2 moles) de tricloruro de aluminio de tal modo --
que la temperatura de reacción no excediera de 35°C. Al fi-
nal de la adición, la temperatura se dejó descender a unos
30°C. La mezcla se calentó después durante 45 minutos a - -
80°C de temperatura de baño. El desprendimiento de gas clor
20 hídrico comenzó a 70°C, y el color cambió de amarillo oscu-
ro a rojo-pardo oscuro. La disolución se agitó 17 h a una -
temperatura del baño de 80°C.

La mezcla caliente se vertió sobre 600 g de hielo
triturado que contenía 16 ml de ácido clorhídrico concentra-
do. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa ácida se -
25 sometió a extracción 3 veces con éter. La parte acuosa se -
hizo básica con disolución de hidróxido de sodio al 50% y -
se sometió a extracción con cloroformo. La capa orgánica se
lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evapo-
30 ró. Se obtuvieron 17 g de producto bruto.

1 El producto bruto contenía 4-bromofenil- y 2-bromofenil-3-piridilcetona. El compuesto de 4-bromofenilo se - cristalizó a partir de tolueno-hexano. Se obtuvieron 10,5 g de cristales, de p. de f. 120-125°C. Rendimiento, 50%.

5 10,8 g (41,2 mmoles) de 4-bromofenil-3-piridilcetona se añadieron con agitación a 60 ml de una disolución - en éter que contenía 60 mmoles de bromuro de metilmagnesio, de tal modo que la temperatura de reacción se mantuvo en -- 5°C. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura am
10 biente. Tras la adición de 20 ml de THF (tetrahidrofurano) la mezcla de reacción se calentó a 40-45°C durante 4,5 h. - Al cabo de este tiempo, casi toda la acetona había reaccio- nado.

15 La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, y se separó la capa orgánica. La disolución acuosa se sometió a extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se la- vó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo, 12 g, - se cristalizó a partir de tolueno/éter de petróleo. Se obtu
20 vo 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol, 10,45 g, en forma de cristales blancos de p. de f. 104-106,5°C. Rendimiento, 91%.

Preparación del producto final

Ejemplo 4. Z-N,N-dimetil-3-(4-bromofenil)-3-(3-pi- ridil)-alilamina

25 2,6 g (10 mmoles) de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piri--
dil)-eteno, 2,6 g (31,9 mmoles) de clorhidrato de dimetilami
na, 0,6 g (20 mmoles) de paraformaldehido, y 4,5 ml de ácido
30 acético, se calentaron a 115°C bajo argón. Cuando la disolu

1 ción se hizo transparente, se destiló ácido acético bajo --
presión reducida. Después de un tiempo de reacción de 2 ho-
ras, se añadieron 1,3 g (15,95mmoles) de clorhidrato de di-
metilamina y 0,4 g (13,2mmoles) de paraformaldehído. Al ca-
5 bo de un tiempo total de reacción de 5 horas, se separó to-
do el ácido acético posible, y la disolución de reacción se
enfrió a 80°C. Se añadieron 20 ml de agua y 5 ml de ácido -
clorhídrico 2N, y la disolución se dejó enfriar. Esta diso-
lución acuosa se sometió a extracción 3 veces con 20 ml de
10 cloroformo: las capas de cloroformo se lavaron con bicarbo-
nato, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron.
El residuo se secó a 40°C/100 Torr, recuperándose 1,15 g de
1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno (4,45mmoles, 44,5%) --
sin reaccionar. La capa acuosa anterior se hizo básica con
15 hidróxido de sodio al 30%, y se sometió a extracción 3 ve-
ces con 25 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas -
se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se
secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron. El resi-
duo pardo oscuro se secó a 40°C/100 Torr, se filtró sobre -
20 2,5 g de carbón vegetal con etanol caliente. El etanol se -
evaporó y se obtuvieron 1,65 g de producto bruto. Este acei-
te bruto se disolvió en 15 ml de disolución etanol-éter - -
(1:1) y se añadió gota a gota 1 ml de ácido clorhídrico - -
conc. Se añadió éter (unos 3-5 ml) gota a gota hasta el mo-
25 mento justo en que la disolución comenzó a enturbiarse, con
agitación continua. La cristalización tuvo lugar rápidamen-
te y la suspensión se dejó reposar 2-3 horas a temperatura
ambiente. La filtración y el secado de los cristales incolores
dieron 1,15 g de diclorhidrato de Z-N,N-dimetil-3-(4-
30 -bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina, de p. de f. 185-187°C.

1 Rendimiento 50% calculado con respecto al aducto reacciona-
do. La recristalización a partir de etanol dio 1,02 g. del -
compuesto (44,7%); p. de f. 193-196°C.

5 Ejemplo 5

80,0 g (0,308 moles) de 1-(4-bromofenil)-1-(3-pi-
ridil)-eteno, 22,6 g (0,745 moles) de paraformaldehído, - -
123,0 g (1,51 moles) de clorhidrato de dimetilamina, 50 mg
de hidroquinona, y 8,0 g de tamices moleculares de 3 Å. en
10 123 ml de ácido acético, se calentaron a 115°C bajo argón.
Al cabo de 2 horas se separaron 35 ml de ácido acético. La
reacción se dejó transcurrir durante un total de 6 horas. -
Después de la destilación total del ácido acético, se añaa-
dieron 400 ml de ácido clorhídrico 0,5 N. La extracción con
15 cloroformo (5 veces, 200 ml) devolvió 49,5 g (62%) de mate-
rial de partida sin reaccionar. La disolución acuosa se neu-
tralizó con hidróxido de sodio al 30%, se sometió a extrac-
ción con cloruro de metileno (5 veces con 200 ml) dando 34
g de producto bruto. Este aceite pardo se filtró sobre 60 g
20 de carbón vegetal con etanol caliente. Se separaron unos --
150 ml de etanol, se añadieron 150 ml de éter y se dejaron
gotear 14 ml de ácido clorhídrico conc. La cristalización -
dio 19,8 g de diclorhidrato de Z-N,N-dimetil-3-(4-bromofo-
nil)-3-(3-piridil)-alilamina; p. de f. 187-191°C.

25 Ejemplo 6

18,0 g (60,7 mmoles) de clorhidrato de 1-(4-bromo-
fenil)-1-(3-piridil)-eteno, 7,2 g (240 mmoles) de formalde-
hído, 40,0 g (490 mmoles) de clorhidrato de dimetilamina y
30 19 ml de ácido acético se calentaron a 115°C bajo argón. Se

1 añadieron 2,4 g (30 moles) de acetato de sodio y la reac-
ción se dejó transcurrir durante 7 horas. Se separó todo el
ácido acético posible (unos 8 ml) y se añadieron 40 ml de
ácido clorhídrico 2N cuando la temperatura de la disolución
5 de reacción había descendido a 80°C. Esta suspensión se de-
jó enfriar y reposar durante la noche. La filtración dio --
7,55 g (42%) de material de partida sin reaccionar. El fil-
trado se diluyó con 30 ml más de agua y se sometió a extrac-
ción 3 veces con 70 ml de cloroformo. Los extractos en clo-
10 roformo se lavaron con bicarbonato, se secaron y se evapora-
ron, y se recuperaron 1,65 g más, (10,4%), de material de -
partida sin reaccionar. La disolución acuosa ácida parda an-
terior se hizo básica con hidróxido de sodio al 30% y se so-
metió a extracción 4 veces con 50 ml de cloruro de metileno.
15 Las capas orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron y -
se recogieron 9,6 g de producto bruto. El producto bruto se
disolvió en etanol y se filtró en caliente sobre 8 g de car-
bón vegetal. Se separó el etanol, dando alrededor de 50 ml
de disolución. Se añadieron 70 ml de éter y 4,6 ml de ácido
20 clorhídrico conc. 6,0 g de precipitado se filtraron y se se-
caron; p. de f. 185-187°C. La recristalización a partir de
etanol dio 5,15 g de diclorhidrato de Z-N,N-dimetil-3-(4-
-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina; p. de f. 195-198°C.

25

Ejemplo 7

30

50,0 g (0,1685 moles) de clorhidrato de 1-(4-bro-
mofenil)-1-(3-piridil)-eteno, 10,5 g (0,349 moles) de para-
formaldehído, 57,0 g (0,349 moles) de clorhidrato de dime-
tilamina, y 50 ml de ácido acético, se calentaron bajo ar-
gón y con suave agitación a 115°C. Se añadieron 12,0 g - -

1 (0,147 moles) de acetato de sodio en porciones de 2 g a in-
tervalos de 5 minutos. Al cabo de 3 horas se separaron 25 -
ml de ácido acético a presión reducida. Al cabo de 4 horas
se añadieron 4,0 g más (0,133 moles) de paraformaldehído y
5 25 ml de ácido acético de nueva aportación. Al cabo de 4,5
horas se separó todo el ácido acético. La reacción se termi-
nó al cabo de un tiempo total de reacción de 6 horas. La --
mezcla se dejó enfriar a 80°C, y se añadieron 80 ml de agua
y 10 ml de ácido clorhídrico 6 N. La disolución de reacción
10 enfriada se trató como en el Ejemplo 6.

La filtración dio 17,6 g de material de partida -
sin reaccionar (35,2%). La extracción con cloroformo dio --
5,4 g de material de partida sin reaccionar en forma de ba-
se libre (12,3%). La cristalización dio 14,9 g, de p. de f.
15 184-187°C de diclorhidrato de Z-N,N-dimetil-3-(4-bromofe-
nil)-3-(3-piridil)-alilamina.

Ejemplo 8

11,12 g (40 mmoles) de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piri-
20 dil)-etanol se calentaron a 130°C en 20 ml de anhídrido acé-
tico que contenían 0,65 ml de ácido sulfúrico conc., bajo -
argón y durante 1 hora. (El ácido sulfúrico se añadió pre--
viamente en anhídrido acético a 0°C). La disolución de reac-
ción se enfrió a 65°C y se añadieron gota a gota 2,95 g de
25 agua, a una velocidad tal que la temperatura de reacción se
mantuvo en unos 80-90°C, para destruir el anhídrido acético
sin reaccionar. Al enfriar, se añadieron 13,04 g (160 mmo-
les) de clorhidrato de dimetilamina y 2,4 g (80 mmoles de pa-
raformaldehído. Esta suspensión se calentó a 115°C y se se-
30 paró todo el ácido acético. Al cabo de 3 horas se añadieron

1 1,0 g (33 mmoles) de paraformaldehído y 25 ml de ácido acé
tico. Al cabo de 3,5 horas se separó ácido acético. La reac
ción se interrumpió al cabo de un tiempo total de reacción
de 6 horas. Se añadieron 18 ml de agua y algo de ácido clor
5. hídrico 6N para bajar el pH a 1. El tratamiento se hizo co
mo en el Ejemplo 6. La filtración dio 1,4 g (12%) de clorhi
drato de 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-eteno, y la extrac
ción con cloroformo dio 1,345 g (13%) de 1-(4-bromofenil)-
-1-(3-piridil)-eteno ligeramente impuro, que se convirtió -
10 en 1,1 g (72%) de su sal de clorhidrato. En total se resupe
raron 2,5 g (21,5%) de esta sal.

8,74 g de producto crudo se disolvieron en etanol
y se filtraron en caliente sobre 20 g de carbón vegetal. Es
te producto bruto limpio se disolvió en 60 ml de etanol-éter
15 (1:1), se trató con 1,2 g de ácido clorhídrico (gas) y se -
disolvió en 10 ml de etanol. La primera cristalización dio
4,85 g, de p. de f. 184-187°C. La segunda cristalización --
dio 4,55 g, de p. de f. 193-196°C.

20 Ejemplo 9

Del mismo modo que en el Ejemplo 8, 5,56 g de - -
1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-etanol se sometieron a reac
ción. Se recuperaron 2,22 g (42,7%) de 1-(4-bromofenil)-1-
-1-(3-piridil)-eteno sin reaccionar. 3,015 g de producto bru
to dieron 1,785 g (49% de diclorhidrato de Z-N,N-dimetil-3-
25 -(4-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina; p. de f. 189-194°C.

30

1

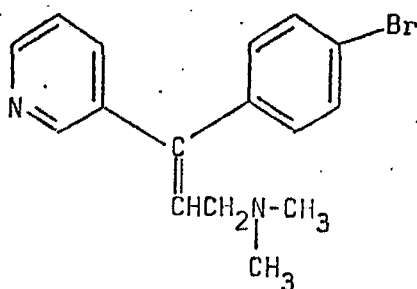
REIVINDICACIONES

5

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

10

1ª.- Un procedimiento para preparar N,N-dimetil-3-(4-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina de fórmula

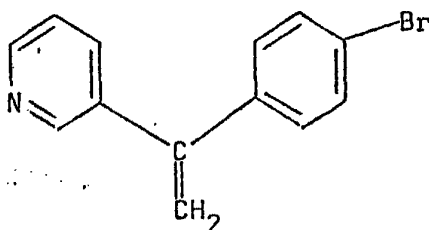


I

15

o una sal de la misma, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



II

25

o una sal del mismo, con una cantidad excesiva de formaldehído y dimetilamina, o una sal de la misma, en exceso con relación a la cantidad de formaldehído, con catálisis ácida en un disolvente orgánico, y si se desea convertir el producto formado en uno de sus isómeros geométricos, o aislar-

30

MGe

1 lo en forma de uno de ellos.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por convertir el producto formado en el isómero Z, o aislarlo en esa forma.

5 3ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el disolvente es ácido acético.

10 4ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cantidad de material de partida de fórmula II es de más de 1 mol por 4 moles de disolvente.

15 5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cantidad molar de dimetilamina es de alrededor del doble de la cantidad molar de formaldehído.

6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cantidad molar de formaldehído es de alrededor del doble de la cantidad molar del material de partida de fórmula II.

20 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la catálisis ácida se logra usando HCl.

25 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado por añadir dimetilamina en forma de su clorhidrato, con lo que se logra una catálisis ácida.

9ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por efectuar la reacción a una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente.

30 10ª.- Un procedimiento según cualquiera de las --

m/c

1 reivindicaciones anteriores, caracterizado por separar por
destilación una cantidad sustancial de disolvente en el --
curso de la reacción.

5 11ª.- Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones anteriores, caracterizado por recuperar -
material de partida que no ha reaccionado para usarlo de -
nuevo.

10 12ª.- Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones anteriores, caracterizado por incorporar
el producto de fórmula I obtenido en una preparación farma
céutica.

13ª.- Un procedimiento para preparar N,N-dimetil-
-3-(4-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante
cede y para los fines que se han especificado.

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

20 Madrid, 18 JUN 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder



25

F C M

mte