

345686



OCT. 1968

345686

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

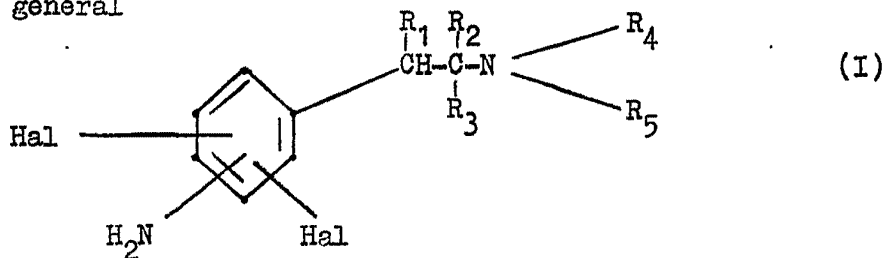
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (Republica Federal Alemana) por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS AMINO-DIHALOGENO-FENIL-ETILAMINAS"

-----  
Memoria Descriptiva

El invento descrito en nuestra Patente española nº 345.210 se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas amino-dihalógeno-fenil-etilaminas de fórmula general

5





1968

345686

10 así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables.

En la citada fórmula general, el grupo  $\text{NH}_2$  está en posición opcional en el anillo bencénico,

15 los grupos Hal, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de bromo o de cloro en posiciones opcionales en el anillo bencénico,

$\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

20  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, y

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alcohilo inferiores de cadena recta o ramificada, grupos alquénilo, alquínilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo, o adamantilo o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperacina, morfolina, hexametenimina o canfidina, ópcionalmente sustituido por grupos alcohilo inferiores.

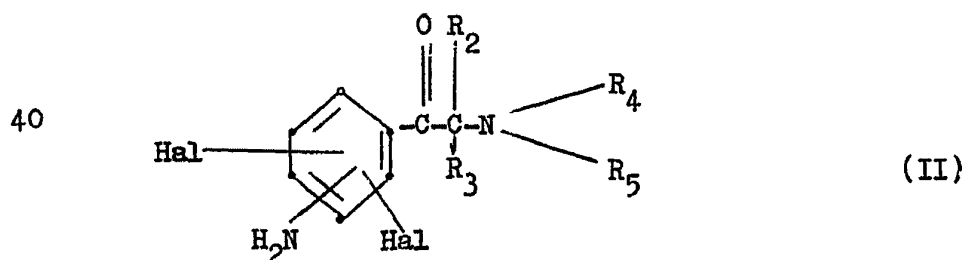
30 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula general I, en los cuales el simbolo  $\text{R}_1$  tiene el significado de un átomo de hidrógeno, pueden prepararse también con buenos rendimientos por el método siguiente:

35



345686

Reducción con hidracina de aminocetonas de fórmula general



45 en la que el grupo amino libre está en posición opcional en el anillo bencénico y los grupos  $R_2$  a  $R_5$  y Hal tienen los significados indicados antes,

50 La reducción con hidracina se lleva a cabo de acuerdo con el método de Wolff-Kishner en la modificación de Huang-Minlon. Es ventajoso trabajar en presencia de un alcohol de elevado punto de ebullición, por ejemplo, di-  
o tri-etilenglicol; la hidrazona que se origina como producto intermedio se descompone por medio de una base fuerte, tal como sosa caústica o potasa caústica (véase también J. Am. Chem. Soc. 68, pág. 2487 (1946) ).

55 Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse por halogenación de las correspondientes aminocetonas exentas de halógeno correspondientemente sustituidas.

60 De acuerdo con el método mencionado, se han producido por ejemplo, los siguientes materiales de partida: clorhidrato de 2'-amino-2-dietilamino-3'-, 5'-dibromo-ace-



1968

345686

tofenona (p. de f. 166 - 168<sup>o</sup> con desc.)

Clorhidrato de 4'-amino-3',5'-dibromo-2-dimetilamino-ace-  
tofenona (p. de f. 275-276<sup>o</sup> con desc.)

65 Los compuestos obtenidos pueden convertirse en  
sus sales de adición con cualesquiera ácidos inorgánicos  
u orgánicos fisiológicamente tolerables, por ejemplo, por  
reacción con una solución alcoholica del ácido correspon-  
diente.

70 Han demostrado ser ácidos adecuados, por ejemplo,  
clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico,  
cítrico, tartárico, maleico, o fumárico. Las sales obteni-  
das son solubles en agua. Las sales pueden prepararse con  
uno, dos o - en el caso de que estén presentes en la mole-  
cula tres grupos básicos - también con tres equivalentes  
75 del ácido correspondiente.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el in-  
vento presentan valiosas propiedades farmacológicas. Ade-  
más de su efecto sobre la circulación de la sangre, mues-  
tran una actividad analgésica especialmente pronunciada,  
80 sedante, antipirética, antiflogística, broncolítica y an-  
titúsica, prevaleciendo una u otra de estas actividades  
de acuerdo con los sustituyentes presentes.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilus-  
trar el invento, pero sin restringirlo.

85 Ejemplo 1

Beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-N,N-dimetil-etilamina



1969

345686

18,6 g de clorhidrato de 4-amino-3,5-dibromo-  
alfa-dimetilamino-acetofenona, 12,5 g de hidrato de hidra-  
cina del 80% y 100 c.c. de trietilenglicol, se hirvieron  
a reflujo durante 30 minutos. Luego se añadieron lentamen-  
te 10 g de hidróxido potásico disueltos en 20 c.c. de agua  
y la mezcla fué calentada a reflujo durante otra media ho-  
ra. Luego se expulsaron por destilación el agua y el hidra-  
to de hidracina en exceso y la solución se calentó a 190-  
200° dos horas más. Después de enfriar, la solución fué di-  
luida con 0,5 litros de agua y extraída tres veces con 200  
c.c. de éter cada vez. Las fases etéricas combinadas se se-  
caron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo  
oleoso fué cromatografiado sobre una columna de gel de sí-  
lice. Los eluatos con acetona y etanol se combinaron, se  
evaporaron, el residuo se disolvió en 150 c.c. de ácido acé-  
tico 2N y se extrajo dos veces con 100 c.c. de éter cada  
vez. La fase acuosa fué decolorada con carbón activo, se  
alcalinizó por medio de amoniaco concentrado y se extrajo  
tres veces con 150 c.c. de éter cada vez. Las fases etéri-  
cas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evapo-  
raron. El residuo se disolvió en un poco de ácido clorhí-  
drico etanólico. Después de añadir éter, se separó por cris-  
talización clorhidrato de beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)  
-N,N-dimetil-etilamina, de p. de f. 219-221° (desc.)

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 se



T. 1968

345686

prepararon también los siguientes compuestos:

Ejemplo 2

Beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etilamina

P. de f. del clorhidrato: 278 - 280° (desc.)

115 Ejemplo 3

2-amino-1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-metil-propano.

P. de f. del clorhidrato: 253 - 254° (desc.)

Ejemplo 4

beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-N-metil-etilamina.

120 P. de f. del clorhidrato: 221 - 222°

Ejemplo 5

beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-N-butil-etilamina.

P. de f. del clorhidrato: 234 - 236° (desc.)

Ejemplo 6

125 beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-N-(3-metoxi-propil)-etilamina.

P. de f. del clorhidrato 151 - 153° (desc.)

Ejemplo 7

130 beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-N-ciclohexil-N-metil-etilamina.

P. de f. del clorhidrato: 100 - 103° (desc.)

Ejemplo 8

N-β-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etil-γ-pirrolidina.

P. de f. del clorhidrato: 201 - 204° (desc.)



345686

- 135 Ejemplo 9  
N- $\beta$ -(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-alfa-propil-etil-pi-  
rrolidina.  
P. de f. del clorhidrato: 140 - 142<sup>o</sup> (desc.)
- Ejemplo 10
- 140 N- $\beta$ -(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etil-piperidina.  
P. de f. del clorhidrato: 242 - 244<sup>o</sup> (desc.)
- Ejemplo 11
- N- $\beta$ -(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etil-morfolina.  
P. de f. del clorhidrato: 248 - 251<sup>o</sup> (desc.)
- 145 Ejemplo 12  
N- $\beta$ -(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etil-hexametilenimina.  
P. de f. del clorhidrato: 244 - 246<sup>o</sup> (desc.)
- Ejemplo 13
- Beta-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-trietilamina.  
150 P. de f. del clorhidrato: 160 - 161<sup>o</sup>
- Ejemplo 14
- Beta-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-N-isopropil-etilamina.  
P. de f. del clorhidrato: 233 - 235<sup>o</sup> (desc.)

155 Los nuevos compuestos de fórmula I pueden incor-  
porarse en las formas farmacéuticas de administración usua-  
les de acuerdo con los métodos habituales. La dosis indivi-  
dual media de ingrediente activo asciende a este respecto  
a 10-50 mg, de preferencia a 20-30 mg.



1968

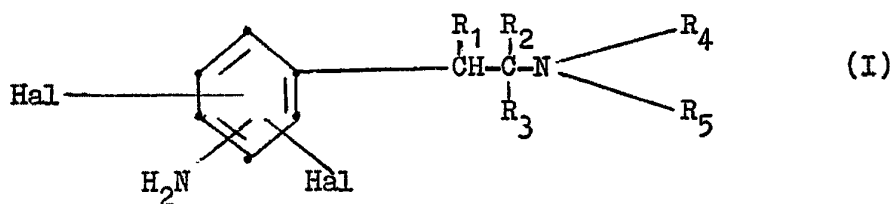
345686

160 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Alemania el día 15 de Febrero de 1.967 con el número T 33 217 IVb/12 qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S

=====

165 1).- Procedimiento para la obtención de nuevas amino-dihalógeno-fenil-etilaminas de fórmula general



175 en que el grupo amino está en posición opcional en el anillo bencénico, los grupos Hal, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de bromo o cloro en posiciones opcionales en el anillo bencénico, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferiores con 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>4</sub> a R<sub>5</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alcohilo inferiores de cadena recta o ramificada

180 grupos alqueniilo, alquinilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo,

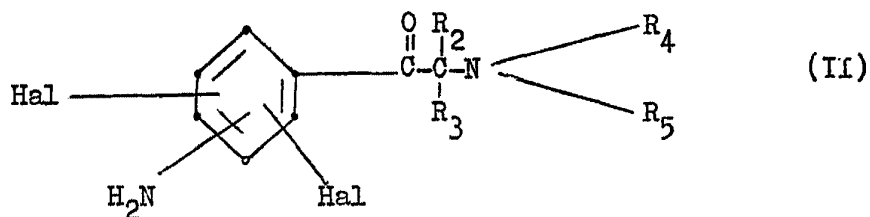


1968

345686

185 dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo o  
adamantilo, o junto con el átomo de nitrógeno, forman un  
anillo de pirrolidina, piperidina, piperacina, morfolina,  
hexametenimina o canfidina opcionalmente sustituido por  
grupos alcoholo inferiores así como de sus sales de adición  
con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolera-  
bles que comprende reducir una aminocetona de fórmula ge-  
neral

190



195

en la que los grupos  $R_2$  a  $R_5$  y Hal tienen los significados  
indicados anteriormente, con hidracina y una base fuerte  
y, opcionalmente convertir los compuestos obtenidos, con  
ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus sales de adición  
con ácidos fisiológicamente tolerables según métodos cono-  
cidos.

200

2).- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
que comprende llevar a cabo la reducción en presencia de  
un alcohol de elevado punto de ebullición.

205

3).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS  
AMINO-DIHALOGENO-FENIL-ETILAMINAS"



1968

**345686**

Esta Memoria consta de 10 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 3 de Octubre de 1967

A handwritten signature or mark, possibly a stylized name or initials, written in dark ink.

-----