

P - 38.212

353683

Case 5/355 II e)  
T 33824

**Memoria descriptiva**



22 MAY. 1968

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~alemanidad~~ alemana

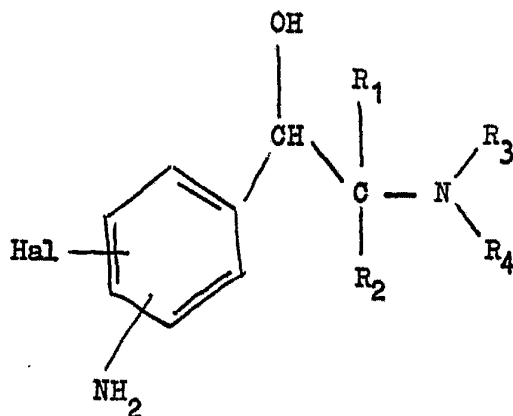
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE  
PRINCIPAL N° 353.596, solicitada el 7 de mayo de  
1.968 por: Procedimiento para la preparación de  
nuevas amino-monohalógeno-feniletanolaminas" (Clase  
Internacional C07c A61k)

El invento concierne a un procedimiento para -  
la preparación de nuevas amino-monohalógeno-feniletanol-  
aminas de la fórmula general

5

10



así como de sus sales por adición de ácido con ácidos --  
inorgánicos y orgánicos fisiológicamente compatibles.

15

20

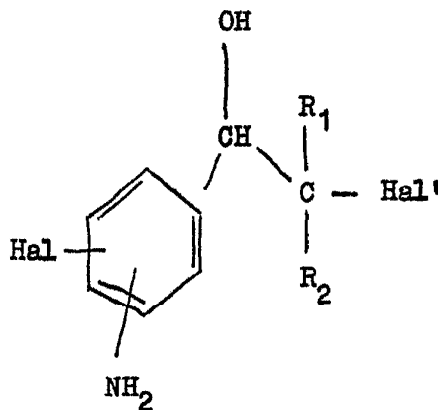
25

En la fórmula anterior, Hal significa un átomo  
de cloro, bromo o yodo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales  
o distintos, significan átomos de hidrógeno o radicales  
alcohilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> --  
que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de  
hidrógeno, radicales alcohilo inferior de cadena recta --  
o ramificada, radicales alquenoilo, hidroxialcohilo, alco  
xialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, feni-  
lo, bencilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un  
anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, -  
hexametilenoimino o canfidino, eventualmente sustituido  
por radicales alcohilo inferior.

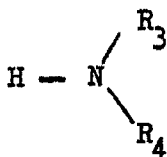
Los nuevos compuestos pueden ser preparados se  
gún el siguiente procedimiento:

30

Reacción de una halohidrina de la fórmula gene  
ral .



10 en la que Hal, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> muestran los significados indicados y Hal' significa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una amina de la fórmula



en la que los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> muestran los significados indicados inicialmente.

Esta reacción se realiza en presencia de un -- agente que fija halogenuros de hidrógeno, eventualmente -- en presencia de un disolvente orgánico inerte y a la temperatura ambiente o a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. En calidad de disolvente, se pueden utilizar hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono o cloroforno, o alcoholes tales como etanol o ter-butanol. En calidad de agentes que fija halogenuros de hidrógeno sirven bases inorgánicas u orgánicas terciarias o también un exceso de la amina de fórmula III empleada: ésta última puede ser utilizada también simultáneamente en calidad de disolvente.

20

25

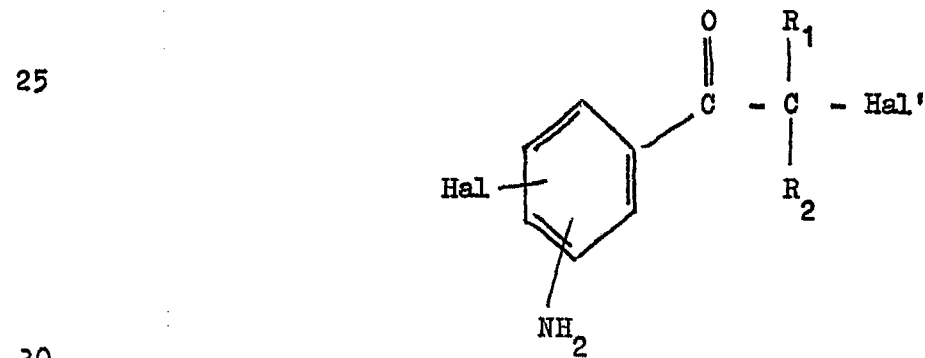
30



Los compuestos obtenidos, pueden ser transformados según métodos conocidos en sus sales por adición de ácido con cualquier ácido inorgánico u orgánico fisiológicamente compatible, eventualmente pasarán por sus bases, -  
 5 en el caso en que se obtengan en forma de sus sales por adición de ácido, por ejemplo por reacción con una solución alcohólica del ácido correspondiente. En calidad de ácidos se han mostrado apropiados, entre otros, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el  
 10 ácido fosfórico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido maleico o el ácido fumárico. - Se pueden preparar sales con uno o dos equivalentes del ácido correspondiente, o, en caso de que los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> contengan además otro sustituyente básico, también -  
 15 con tres equivalentes del ácido correspondiente.

Los compuestos de fórmula II utilizados como materiales de partida son conocidos parcialmente a partir de la bibliografía, parcialmente pueden ser obtenidos según métodos conocidos en la bibliografía.

20 Los compuestos de fórmula II pueden ser preparados según métodos conocidos, por ejemplo por reducción de la correspondiente amino-cetona de la fórmula IV



22 MAY. 

en la que los radicales Hal, Hal', R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están definidos como inicialmente, preferiblemente por medio de boro-hidruro de sodio en metanol.

5 Según el método indicado, se preparó por ejemplo el siguiente nuevo material de partida:

1-(2-amino-5-bromo-fenil)-2-bromo-etanol, p. de f. 94-96% C (con descomposición).

10 Los nuevos compuestos, así como sus sales, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Especialmente actúan sobre el sistema nervioso central y muestran por ejemplo una fuerte actividad analgésica, que fué experimentada con la sustancia A = N-etil-beta-(4-amino-3-bromo-fenil)-beta-hidroxi-etilamina:

15 La experimentación en cuanto a la acción analgésica se realizó, después de administración oral a ratones, con ayuda del método de las pinzas de rabo ideado por Haffner (Dtsch.med.Wochenschrift 1929, 731). La pinza de Dieffenbach utilizada por los solicitantes mostró, al abrirse hasta el diámetro de una rabadilla de ratón, una presión de 350-400 g.

20 Las investigaciones de la acción analgésica de la sustancia A fueron realizadas en comparación con la del fosfato de codeína en ratones blancos machos de cría propia de la firma solicitante con un peso corporal medio de 20 g, para ello por cada dosis de la sustancia A y del fosfato de codeína se emplearon al menos 20 animales.

25 Las sustancias fueron administradas en forma de solución acuosa por sonda de garganta. Después de la aplicación de la sustancia, se experimentó a intervalos



de 30 minutos, cuantos animales ya no reaccionaban a la aplicación de las pinzas de rabo. A partir del porcentaje de estos animales se determinó gráficamente la dosis que produjo con 50 % de los ratones una clara disminución de la reacción de defensa ( $DE_{50}$ ), al mismo tiempo se realizó la comparación de actividad en el momento del máximo de actividad, que se observó generalmente 30 minutos después de la aplicación de la sustancia.

La siguiente tabla reproduce los resultados logrados; en ella, la sustancia A supera en su acción analgésica al fosfato de codeína aproximadamente en un valor 4 veces mayor.

Sustancia	Número de dosis	de las Animales por dosis	$DE_{50}$ mg/kg	Intensidad relativa de acción
Fosfato de codeína	4	40	90,0	1,0
A	4	20	23,0	3,9

La toxicidad aguda fué determinada después de aplicación oral a ratones blancos machos de cría propia de la firma solicitante con un peso corporal medio de 20 g.

Para ello, la sustancia A y el fosfato de codeína se aplicaron en forma de trituración en tilosa por sonda de garganta. A partir del porcentaje de los animales que, después de las diversas dosis, murieron en el espacio de 24 horas, se determinó por extrapolación gráfica -



en la red de probabilidad la DL<sub>50</sub>. De esta manera se obtuvieron los siguientes valores:

	Sustancia	Número de las dosis ensayadas	Número de animales por dosis	DL <sub>50</sub> mg/kg
5				
	Fosfato de codeína	4	10	376
10	A	3	10	650

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

15 Ejemplo 1: 1-(2-amino-5-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol.

Se disuelven 7,5 g de 1-(2-amino-5-bromo-fenil)-2-bromo-etanol en 150 cm<sup>3</sup> de dietilamina y se deja reposar durante 36 horas a la temperatura ambiente. Se concentra por evaporación en vacío, se recoge el residuo en éter y se lava con agua. La fase en éter secada es concentrada de nuevo en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, con cloro-formo y metanol (9:1) en calidad de disolvente. Después de concentración conjunta de las fracciones que contienen la sustancia, se disuelve en n-propanol y se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico isopropanólico. El cristalizado obtenido del diclorhidrato es aislado y funde, después de recristalizar a partir de n-propanol, a 160-161° C (con descomposición).

20

25

30



Ejemplo 2: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-propilamino-etanol.

Punto de fusión: 133-134°C (a partir de éster de ácido acético). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-etanol y propilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 3: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-etilamino-etanol.

Punto de fusión 147-149°C (a partir de acetona). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y etilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 4: 1-(4-amino-3-yodo-fenil)-2-dietilaminoetanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 147-149°C (con descomposición). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-yodo-fenil)-2-bromo-etanol y dietilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 5: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol.

Punto de fusión del picrato: 160-162°C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y dietilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 6: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-morfolino-etanol.

Punto de fusión: 137-138°C (a partir de benceno y ciclohexano). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y morfolina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 7: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dimetilamino-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 158-159°C. Prepara-



do a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y dimetilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 8: 1-(3-amino-4-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol.

5 Punto de fusión del monopirato: 143-144°C. Preparado a partir de 1-(3-amino-4-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y dietilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 9: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-metilamino-etanol.

10 Punto de fusión: 135,5-136,5°C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y metilamina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 10: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(4-metil-1-piperazino)-etanol.

15 Punto de fusión del triclorhidrato: a partir de 240°C con descomposición. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y 1-metil-piperazina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 11: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(1-piperidino)-etanol.

20 Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 150°C con descomposición. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y piperidina, análogamente al ejemplo 1.

Ejemplo 12: 1-(2-amino-5-cloro-fenil)-2-dietilamino-etanol.

25 Punto de fusión del diclorhidrato: 171-173°C (con descomposición). Preparado a partir de 1-(2-amino-5-cloro-fenil)-2-bromo-etanol y dietilamina, análogamente al Ejemplo 1.

30



Ejemplo 13: 2-(etil-bencil-amino)-1-(3-amino-4-bromo-fenil)-etanol.

5 Amorfo, sin punto de fusión definido. Homogeneo en cromatografía en capa delgada,  $R_F$  0,8 ( $SiO_2$ , éster de ácido acético). Preparado a partir de 1-(3-amino-4-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y etilbencilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 14: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-ciclohexil-amino)-etanol.

10 Punto de fusión del monohidrato: 65° C. - Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y N-metil-N-ciclohexilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 15: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-bencil-amino)-etanol.

15 Punto de fusión: 88-91° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y N-metil-N-bencilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 16: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dibencilamino-etanol.

20 Punto de fusión: 133-136° C. Preparado a partir 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y dibencilamina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 17: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-canfidino-etanol.

25 Punto de fusión: 112-114° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y canfidina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 18: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dialilamino-etanol.

30



Punto de fusión del clorhidrato: 80-100° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y diálilamina, análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 19: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-(2-hidroxi-etil)-amino)-etanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 105-108° C. - Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y N-metil-N-2-hidroxi-etilamina, análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 20: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-pirrolidino-etanol.

Punto de fusión: 109-110° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-bromo-etanol y pirrolidina, análogamente al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 21: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-canfidino-etanol.

Punto de fusión: 134-135° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-bromo-etanol y canfidina, análogamente al Ejemplo 1.

20 Ejemplo 22: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-etilamino-etanol.

Punto de fusión: 140-141° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-bromo-etanol y etilamina, análogamente al Ejemplo 1.

25 Ejemplo 23: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-isopropilamino-etanol.

Punto de fusión: 168-169° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol e isopropilamina, análogamente al Ejemplo 1.

30 Ejemplo 24: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-alfa-dii-



sopropilamino-etanol.

Punto de fusión del picrato: 176-178° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y diisopropilamina, análogamente al Ejemplo 1.

5                    Ejemplo 25: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-fenil-amino)-etanol.

Punto de fusión: 108-109° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y N-metil-anilina, análogamente al Ejemplo 1.

10                   Ejemplo 26: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-dietilamino-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 78° C (con descomposición). Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-bromo-etanol y dietilamina, análogamente al Ejemplo 1.

15                   Ejemplo 27: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-pirrolidino-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 150° C -- con descomposición.

20                   Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol, y pirrolidino, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 28: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-hexametilenoimino-etanol.

25                   Punto de fusión del diclorhidrato: 154-157° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-etanol y hexametilenoimina, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 29: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-piperidino-butanol.

30                   Punto de fusión: 110-112° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-butanol y piperidina, análogamente al Ejemplo 1.



Ejemplo 30: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-pirro-  
lidino-butanol.

Punto de fusión: 111-113° C. Preparado a partir de 1-(4-  
-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-butanol y pirrolidina, aná-  
logamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 31: 1-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-morfo-  
lino-etanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 185° C (con descomposi-  
ción). Preparado a partir de 1-(4-amino-2-cloro-fenil)-  
2-bromo-etanol y morfolina, análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 32: 1-(3-amino-4-clorofenil)-2-ter-bu-  
tilamino-etanol.

Punto de fusión: 137-139° C. Preparado a partir de 1-(3-  
-amino-4-cloro-fenil)-2-bromo-etanol y ter-butilamina, -  
análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 33: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-(3-me-  
toxi-propil-amino)-propanol (1).

Punto de fusión del diclorhidrato: 157-159° C.  
Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-bromo-  
propanol-(1) y 3-metoxi-propil-amina-(1), análogamente -  
al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 34: 1-(2-etil-piperidino)-1-(4-amino-3-  
-bromo-fenil)-propanol (1).

Punto de fusión: 140-141° C. Preparado a par-  
tir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-bromo-propanol-(1) y  
2-etil-piperidina, análogamente al Ejemplo 1.

25

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana el 9 de mayo de 1.967, -  
bajo el número T 33.824 IV/12qu, se acoge a los benefi-  
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-

30



dad Industrial.

5

- N O T A -

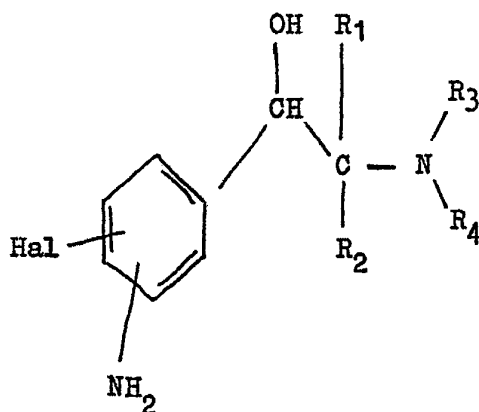
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

15

1.º.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal Nº 353.596, solicitada el 7 de mayo de 1.968 por procedimiento para la preparación de nuevas -- amino-monohalogenofeniletanolaminas" de la fórmula general:

20



25

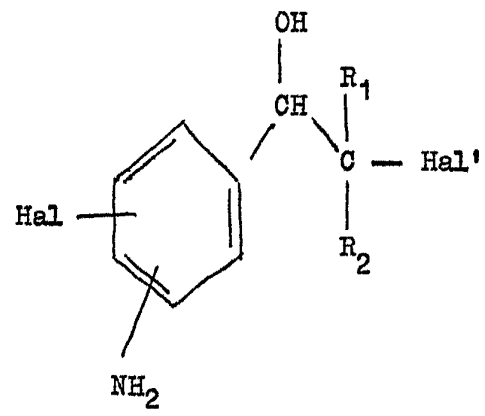
en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o distintos, significan

30



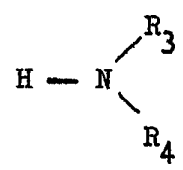
átomos de hidrógeno o radicales alcoholo inferior con 1  
 a 3 átomos de carbono,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o  
 distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales al-  
 cohilo inferior de cadena recta o ramificada, radicales  
 5 alqueniilo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoholami-  
 noalcoholo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo, o, juntamen-  
 te con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, pi-  
 peridino, piperazino, morfolino, hexametilenoimino o can-  
 fidino eventualmente sustituido por radicales alcoholo -  
 10 inferior, así como sus sales por adición de ácido con --  
 ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compati-  
 bles, caracterizados porque se hace reaccionar una halo-  
 hidrina de la fórmula general

15



20

en la que Hal,  $R_1$  y  $R_2$  muestran los significados indica-  
 dos y Hal' significa un átomo de cloro, bromo o yodo, --  
 25 con una amina de la fórmula



30

en la que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  muestran los significa--



dos indicados inicialmente, y en el caso deseado se convierten los compuestos obtenidos, en sus sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, según métodos conocidos.

5                    2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la reacción se realiza en presencia de un agente que fija halogenuro de hidrógeno.

10                   3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal Nº 353.596, solicitada el 7 de mayo de 1.968 por: Procedimiento para la preparación de nueva -- amino-monohalógeno-feniletanolaminas.

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

15                   Esta Memoria consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 122 MAY 1968

P.A.

Albano de Elzabur  
E. Elzabur

20

25

30