

P - 38.214

Case 5/355 IV (e  
T 33824)

253685

## Memoria descriptiva



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

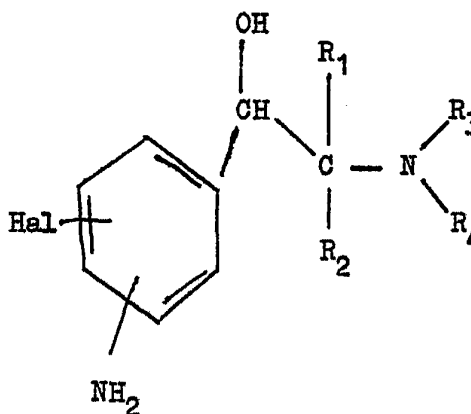
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN  
CIPAL N° 353.595, solicitada el 7 de mayo de 1968 --  
por: Procedimiento para la preparación de nuevas ami  
no-monohalógeno-feniletanolaminas" (Clase Internacio  
nal C07c A61k)



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

5



10

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

15

20

25

En la fórmula anterior, Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo;  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohol inferior con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohol inferior de cadena recta o ramificada, radicales hidroxialcohol, alcoxi-alcohol, dialcoholaminoalcohol, cicloalcohol, fenilo, bencilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametilenoimino o canfidino eventualmente sustituido por radicales alcohol inferior.

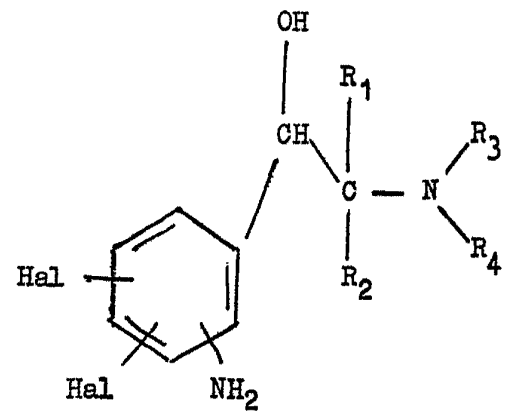
Los nuevos compuestos pueden ser preparados según el siguiente procedimiento:

30

Deshalogenación parcial de una amino-dihalógeno-fenil-etanol-amina de la fórmula



5



10

en la que los radicales Hal, que pueden ser iguales o --  
distintos, y R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, poseen los significados citados --  
inicialmente.

15

La deshalogenación se realiza según métodos co-  
nocidos, preferiblemente con hidrógeno activado catalíti-  
camente en presencia de un catalizador de hidrogenación,  
preferiblemente en un disolvente orgánico tal como meta-  
nol. Según el catalizador utilizado, la reacción se rea-  
liza a la temperatura ambiente o a temperatura elevada -  
y a la presión normal o con una moderada presión supe-  
rior a la atmosférica; cuando se utiliza níquel Raney, -  
por ejemplo, la deshalogenación se realiza a la tempera-  
tura ambiente y a presión normal.

20

25

Los compuestos obtenidos en caso deseado, pue-  
den ser transformados en sus sales por adición de ácido  
con ácidos inorgánicos u orgánicos cualesquiera fisioló-  
gicamente compatibles, según métodos conocidos, por ejem-  
plo 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 ácido fosfórico, el  
ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el

30



5 ácido maleico o el ácido fumárico. Se pueden preparar sales con uno o dos equivalentes del ácido correspondiente o, caso de que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  contengan además otro sustituyente básico, también con tres equivalentes del ácido correspondiente.

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

10 La preparación de los compuestos dihalogenados de fórmula II está descrita en las solicitudes de patente españolas 345.210 del 19.9.1967 y 345.318 del 22.9.1967, correspondientes a la solicitud de patente alemana T - - 32.111 IV/12qu del 22.9.1966 de la misma solicitante.

15 Según el método citado, se preparó por ejemplo el siguiente nuevo material de partida:

1-(2-amino-3,5-dibromo)-2-dietilamino-etanol. -  
Punto de fusión del clorhidrato: 177-178° C.

20 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-etalamina:

25 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 la firma solicitante, mostró  
30 al abrirse hasta el diámetro de una rabadilla de ratón, -



una presión de 350 a 400 g.

5 Las investigaciones de la acción analgésica de la sustancia A se realizaron en comparación con la del - fosfato de codeína, con ratones blancos machos de cría - propia de la firma solicitante con un peso corporal me-  
dio de 20 g, para ello, se emplearon por cada dosis de - la sustancia A y del fosfato de codeína como mínimo 20 - animales.

10 Las sustancias fueron administradas en forma - de solución acuosa por sonda de garganta. Después de la aplicación de la sustancia, se ensayó a intervalos de 30 minutos, cuantos animales ya no reaccionaban a la aplica-  
15 ción de las pinzas de rabo. A partir del porcentaje de estos animales, se determinó gráficamente la dosis que - producía con el 50 % de los ratones una clara disminu-  
ción de la reacción de defensa (  $DE_{50}$  ), al mismo tiempo, se realizó la comparación de actividad en el momento del máximo de la actividad, que generalmente se observó 30 - minutos después de la aplicación de la sustancia.

20 La siguiente tabla reproduce los resultados lo-  
grados, en ella, la sustancia A supera en su acción anal-  
gésica al fosfato de codeína en un valor de aproximada-  
mente 4 veces mayor:

25

Sustancia	Número de las dosis	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

30



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.

5                    Para ello, la sustancia A y el fosfato de codeína  
fueron aplicados en forma de trituración en tilosa por  
sonda de garganta. A partir del porcentaje de los anima-  
les que, después de las diversas dosis, murieron en el es-  
pacio de 24 horas se determinó por extrapolación gráfica  
10                    en la red de probabilidad la DL<sub>50</sub>. De esta manera se ob-  
tuvieron los siguientes valores:

	Sustancia	Número de las do- sis ensayadas	Número de anima- les por dosis	DL <sub>50</sub> mg/kg
15	Fosfato de codeína	4	10	376
	A	3	10	650

20                    Los siguientes ejemplos deben explicar el inven-  
to con más detalle.

Ejemplo 1: 1-(2-amino-5-bromo-fenil)-2-dietila-  
mino-etanol

25                    1,88 g de 1-(2-amino-3-5-dibromo-fenil)-2-dietilamino-eta-  
nol, (preparado a partir del clorhidrato por liberación -  
de la base con amoniaco 2 N y extracción con éter), son -  
disueltos en 15 cm<sup>3</sup> de metanol, son mezclados con aproxi-  
madamente 0,5 g de níquel Raney impregnado con metanol y  
son agitados en una atmósfera de hidrógeno. Después de -  
30                    absorber aproximadamente 1,2 equivalentes de hidrógeno, -



se interrumpe la hidrogenación, se elimina el cataliza--  
dor y se concentra el filtrado hasta sequedad en vacío, --  
se recoge con éster de ácido acético y se lava con agua.--  
Se concentra nuevamente por evaporación la fase orgánica  
5 secada.

El residuo es disuelto en unos pocos centíme--  
tros cúbicos de una mezcla (9:1:0,1) de cloroformo:meta--  
nol:amoníaco concentrado y, para la purificación, es cro--  
matografiado con el mismo sistema disolvente sobre una co  
10 lumna de gel de sílice. Las fracciones puras obtenidas --  
son concentradas por evaporación conjuntamente en vacío.--  
Por medio de ácido clorhídrico isopropanólico se transfor--  
ma la base remanente en el diclorhidrato, el cual, des--  
pués de recrystalizar, funde a 160-161° C ( con descompo--  
sición).  
15

Ejemplo 2. 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-propila-  
mino-etanol.

Punto de fusión: 133-134° C (a partir de éster de ácido --  
acético). Preparado a partir de 1-(4-amino-fenil)-2-pro-  
20 pilamino etanol, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 3. 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-etilami-  
no-etanol.

Punto de fusión: 147-149° C (a partir de acetona). Prepa-  
rado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-propila-  
25 mino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 4. 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dietila-  
mino-etanol.

Punto de fusión del picrato: 160-162° C. Preparado a par-  
tir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dietilamino-etanol,  
30 análogamente al Ejemplo 1.



Ejemplo 5: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-morfoli-  
no-etanol.

5 Punto de fusión: 137-138° C. ( a partir de benceno y ci-  
clohexano). Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibro-  
mo-fenil)-2-morfolino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

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

10 Punto de fusión: 135,5-136,5° C. Preparado a partir de -  
1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-metilamino-etanol, análo-  
gamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 7: 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-3,5-  
-dibromo-fenil)-(4-metil-1-piperazino)-etanol, análogamen-  
te al Ejemplo 1.

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

20 Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 150° C con  
descomposición. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-di-  
bromo-fenil)-2-(pirrolidino)-etanol, análogamente al Ejem-  
plo 1.

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

25 Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 150° C con  
descomposición. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-di-  
bromo-fenil)-2-(1-piperidino)-etanol, análogamente al - -  
Ejemplo 1.

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

30



Punto de fusión del monoclóridato: 65° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(metil-ciclohexil-amino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 11: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-bencil-amino)-etanol.

Punto de fusión: 88-91° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(metil-bencil-amino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

102 Ejemplo 12: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dibencilamino-etanol.

Punto de fusión: 133-136° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dibencilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 13: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-canfidino-etanol.

Punto de fusión: 112-114° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-canfidino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

20 Ejemplo 14: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-isopropilamino-etanol.

Punto de fusión: 168-169° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-isopropilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

25 Ejemplo 15: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-alfa-diisopropilamino-etanol.

Punto de fusión del picrato: 176-178° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-alfa-diisopropilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

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



Punto de fusión: 108-109° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(metil-fenil-amino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del diclorhidrato: 158-159° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dimetilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 18: 2-amino-1-(2-amino-5-bromo-fenil)-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 215-220° C (con descomposición). Preparado a partir de 2-amino-1-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 19: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-hexametilenoimino-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 154-157° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-hexametilenoimino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

20 Ejemplo 20: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-piperidino-butanol.

Punto de fusión: 110-112° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-piperidino-butanol, análogamente al Ejemplo 7.

25 Ejemplo 21: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-pirrolidino-butanol.

Punto de fusión: 111-113° C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-pirrolidino-butanol, análogamente al Ejemplo 1.

30 Ejemplo 22: 2-(2-etil-piperidino)-1-(4-amino-3-bromo-fenil)-propanol-(1).



Punto de fusión: 140-141° C. Preparado a partir de 2-(2  
-etil-piperidino)-1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-propanol  
-(1), análogamente al Ejemplo 7.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, el 9 de mayo de 1967,-  
bajo el número T 33824 IVb/12qu, se acoge a los benefi-  
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-  
dad Industrial.

10

- N O T A -

15

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

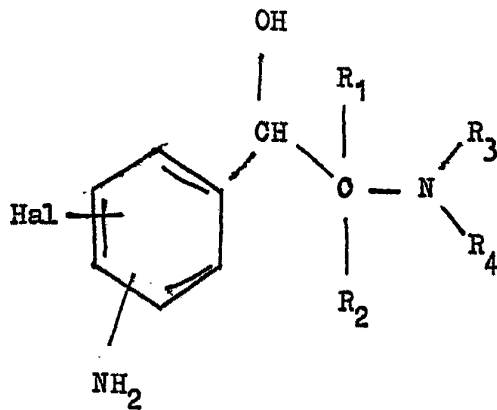
25 1º.- Mejoras introducidas en el objeto de la  
Patente principal Nº 353.595, solicitada el 7 de mayo de  
1.968, por procedimiento para la preparación de nuevas -  
amino-monohalógeno-feniletanolaminas de la fórmula gene-  
ral

30



17

5



10

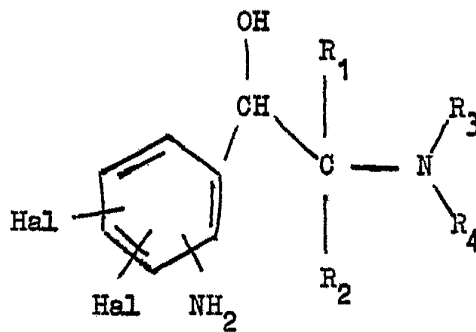
15

20

en la que Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo,  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales - alcohilo inferior de cadena recta o ramificada, radicales hidroxialcohilo, alcoxi-alcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametilenoimino o canfidino, eventualmente sustituido por radicales alcohilo inferior, así como sus sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente compatibles, caracterizados porque se deshalogena según métodos conocidos, una amino-dihalógeno-feniletanolamina de la fórmula

25

30





5 en la que los radicales Hal, que pueden ser iguales o dis-  
tintos, y  $R_1$  a  $R_4$  poseen los significados indicados ini-  
cialmente, obteniéndose compuestos de la fórmula I, en los  
que los radicales Hal,  $R_1$  y  $R_2$  están definidos como ini-  
cialmente y los radicales  $R_3$  y  $R_4$  poseen los significados  
indicados inicialmente, y en caso deseado se transforma -  
a los compuestos obtenidos, en sus sales por adición de -  
ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, según métodos -  
conocidos.

10 2º.- Mejoras introducidas en el objeto de la  
patente principal, Nº 353.5959, solicitada el 7 de mayo -  
de 1.968 por: Procedimiento para la preparación de nuevas  
amino-monohalógeno-feniletanolaminas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tece, y para los fines que se han especificado.

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

20 Madrid,

P.A.

Alc. de Elizalde  
*[Handwritten signature]*

25

30