

353636

P - 38.215

Case 5/355 V h  
T. 33824

**Memoria descriptiva**



24 MAY 1968

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION

~~XXXXXXXXXXXX~~

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

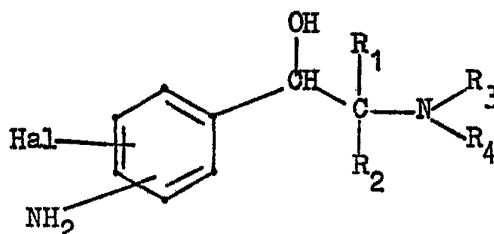
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE  
PRINCIPAL Nº 353.596, solicitada el 7 de Mayo de  
1968 por: Procedimiento para la preparación de nue-  
vas amino-monohalógeno-feniletanolaminas" (Clase  
Internacional C07c A61k)

16.5.1968



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

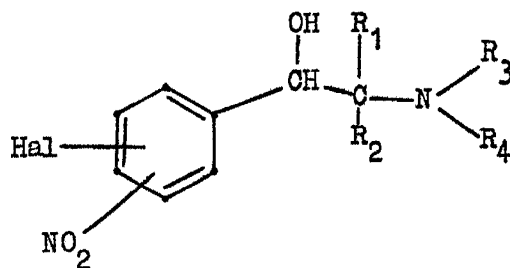


5 así como sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente compatibles.

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 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 alcoholo inferior de cadena recta o ramificada, radicales alquenilo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo, 10 fenilo, bencilo o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametilenoimino o canfidino, eventualmente sustituido por radicales alcoholo inferior.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados según el siguiente procedimiento:

Reducción de una nitro-monohalógeno-feniletanolamina de la fórmula:



en la que Hal y R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> muestran los significados antes indicados.

5 Esta reducción se realiza según métodos conocidos por medio de hidrógeno activado catalíticamente en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como platino o paladio, o por medio de hidrógeno nascente, que se forma por acción de ácidos minerales sobre metales, tales como zinc o estaño, o por halogenuros metálicos tales como cloruro de estaño divalente.

10

Los compuestos obtenidos, pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico cualquiera fisiológicamente compatible, según métodos conocidos, eventualmente pasando por sus bases en el caso en que se obtenga en forma de sus sales por adición de ácido, por ejemplo por reacción con una solución alcohólica del ácido correspondiente.

15 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,

20 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, caso de que los radicales  $R_3$  y  $R_4$  contengan además otro sustituyente básico, también con tres equivalentes del ácido correspondiente.

5 Los compuestos de la 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 Los compuestos de la fórmula II se obtienen convenientemente por reducción de la correspondiente nitro-fenilaminoalcoholcetona con borohidruro de sodio.

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

15 1-(4-bromo-3-nitro-fenil)-2-dietilaminoetanol p. de f. (del clorhidrato) 152-153°C.

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 fue experimentada con la sustancia A = N-etil-beta (4-amino-3-bromo-fenil)-beta-hidroxi-etilamina:

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, al abrirse hasta el diametro de una rabadilla de ratón, una presión de 350 a 400.

30 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 medio de 20g, para ello, por cada dosis de la sustancia A y del fosfato de codeína se emplearon al menos 20 animales.

5

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, cuando animales ya no reaccionaban a la aplicación de la pinza de rabo. A partir del porcentaje de estos animales se determinó gráficamente la dosis que producía con el 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 la actividad, que generalmente se observó 30 minutos después de la aplicación de la sustancia.

10

15

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

20

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

16.5.1968



La toxicidad aguda fue 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 animales que, después de las diversas dosis, murieron en el espacio de 24 horas, se determinó por extrapolación  
10 gráfica en la red de probabilidad la  $DL_{50}$ . De esta manera, se obtuvieron los siguientes valores:

Sustancia	Número de las dosis ensayadas	Número de animales por dosis	$DL_{50}$ mg/kg
Fosfato de codeína	4	10	376
A.	3	10	650

15 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mas detalle.

Ejemplo 1: 1-(3-amino-4-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol 26,0 g de clorhidrato de 1-(4-bromo-3-nitro-fenil)-2-dietilamino-etanol son introducidos en el espacio de 30 minutos en una solución agitada de 50 g de  
20  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  en 75 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado, manteniéndose la temperatura a aproximadamente 70°C por

16.5.1968



refrigeración exterior. Se deja llegar hasta la temperatura ambiente, se recubre con éster de ácido acético y se alcaliniza la fase acuosa con NaOH concentrado. Se separan las fases y se extrae dos veces mas con éster de ácido acético. Los extractos reunidos son lavados con agua, secados y concentrados por evaporación. El 1-(3-amino-4-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol remanente es un aceite y es homogéneo en cromatografía en capa delgada ( $R_f = 0,5$ ;  $SiO_2$ , cloroformo: metanol = 9:1). El monopícrato (a partir de etanol absoluto) funde a 143-144°C.

Ejemplo 2: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-propilamino-etanol. Puntos de fusión: 133-134°C (a partir de éster de ácido acético). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-propilamino-etanol, 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 clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-etilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 4: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol. Punto de fusión del pícrato: 160-162°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-dietilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 5: 1-(2-amino-5-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol. Punto de fusión del clorhidrato: 160-161°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(5-bromo-2-nitro-fenil)-2-dietilamino-etanol, 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 clorhidrato de 1-(3-



bromo-4-nitro-fenil)-2-morfolino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 7: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dimetil-amino-etanol . Punto de fusión del diclorhidrato: 158-159°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-dimetilaminoetanol, análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 8: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-metilamino-etanol . Punto de fusión: 135,5-136,5°C. Preparado a partir de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-metilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 9: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(4-metil-1-piperazino)-etanol . Punto de fusión del triclorhidrato a partir de 240°C con descomposición. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-(4-metil-1-piperazino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

20 Ejemplo 10. 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(1-pirrolidino)-etanol . Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 150°C con descomposición. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-(1-pirrolidino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

25 Ejemplo 11.- 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(1-piperidino)-etanol . Punto de fusión del diclorhidrato: a partir de 150°C con descomposición. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-(1-piperidino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

30 Ejemplo 12: 1-(2-amino-5-cloro-fenil)-2-dietil-amino-etanol . Punto de fusión del diclorhidrato: 171-173°C (con descomposición). Preparado a partir clorhidrato de



1-(5-cloro-2-nitro-fenil)-2-dietilaminoetanol, análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 13: 2-(etil-bencil-amino)-1-(3-amino-4-bromo-fenil)-etanol. 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 clorhidrato de 1-(4 bromo-3-nitro-fenil)-2-(etil-bencil-amino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 14: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-ciclohexil-amino)-etanol. Punto de fusión del monoclóhidrato: 65°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-(metil-ciclohexil-amino)-etanol análogamente al Ejemplo 1.

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

20 Ejemplo 16: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-dibencilamino-etanol. Punto de fusión: 133-136°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-dibencilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

25 Ejemplo 17: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-canfidino-etanol. Punto de fusión: 112-114°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-canfidino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

30 Ejemplo 18: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-pirrolidino-etanol. Punto de fusión: 109-110°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-2-pirrolidino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 19. 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-canfi-



dino-etanol. Punto de fusión: 134-135°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-2-canfidino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 20: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-etilamino-etanol. Punto de fusión: 140-141°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-2-etilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 21: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-isopropilamino-etanol. Punto de fusión: 168-169°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-isopropilamino-etanol, análogamente al ejemplo 1.

15 Ejemplo 22: 1-(4-amino-3bromo-fenil)-alfa diisopropilamino-etanol. Punto de fusión del picrato: 176-178°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-alfa- diisopropilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

20 Ejemplo 23: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-(metil-fenil-amino)-etanol. Punto de fusión: 108-109°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-(metil-fenil amino)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

25 Ejemplo 24: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-dietilamino-etanol. Punto de fusión del diclorhidrato: 78 (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-cloro-4-nitro-fenil)-2-dietilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

30 Ejemplo 25: 2-amino-1-(2-amino-5-bromo-fenil)-etanol. Punto de fusión del diclorhidrato: 215-220°C. (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 2-amino-1-(5-bromo-2-nitro-fenil)-etanol, análogamente al Ejemplo 1.



2 24

Ejemplo 26: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-hexa-  
metilencimino-etanol. Punto de fusión del diclorhidrato:  
154-157°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-  
4-nitro-fenil)-2-hexametilencimino-etanol, análogamente  
al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 27: 1-(4-amino-3-bromofenil)-2-piperi-  
dino-butanol. Punto de fusión: 110-112°C. Preparado a  
partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil),-2-  
piperidino-butanol, análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 28: 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-pirro-  
lidino-butanol. Punto de fusión: 111-113°C. Preparado a  
partir de clorhidrato de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-2-  
pirrolidino-butanol, análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 29: 1-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-morfo-  
lino-etanol. Punto de fusión del corhidrato. 185°C (con  
descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de  
1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-2-morfolino-etanol, análogamen-  
te al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 30: 1-(3-amino-4-cloro-fenil)-2-ter-  
butilamino-etanol. Punto de fusión. 137-139°C. Prepara-  
do a partir de clorhidrato de 1-(4-cloro-3-nitro-fenil)-  
2-ter-butilamino-etanol, análogamente al Ejemplo 1.

25

Ejemplo 31: 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-(3-metoxi-  
propil-amino)-propanol(1). Punto de fusión del diclorhidra-  
to: 157-159°C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-  
cloro-4-nitro-fenil)-2-(3-metoxi-propilamino)-propanol-  
(1), análogamente al Ejemplo 1:

30

Ejemplo 32: 2-(2-etil-piperidino)-1-(4-amino-  
3-bromo-fenil)-propanol-(1). Punto de fusión: 140-141°C.  
Preparado a partir de clorhidrato de 2-(2-etil-piperidino)



2 A W

-1-(3-bromo-4-nitrofenil)-propanol-(1), análogamente al Ejemplo 1.

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 9 de Mayo de 1967, Nº T 33824 IVb/12qu, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

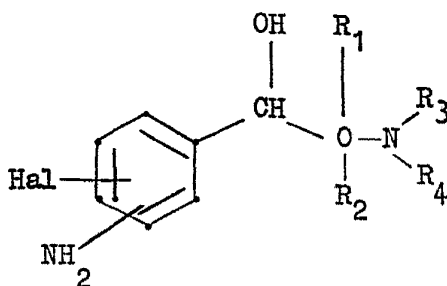
N O T A

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.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal No. 353.596, solicitada el 7 de Mayo de 1968, por "Procedimiento para la preparación de nuevas amino-mono-halogenofeniletanolaminas de la fórmula general

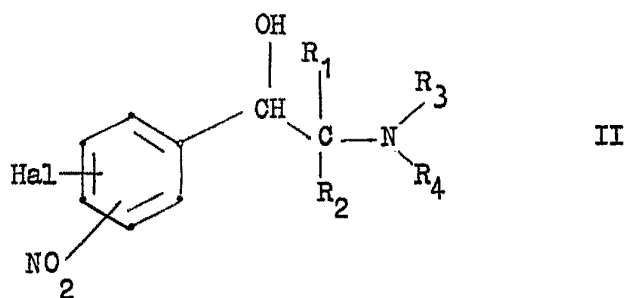


I

17.5.1968



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  
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  
5 o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales  
alcohilo inferior de cadena recta o ramificada, radica-  
les alquenilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialco-  
hilaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo, o,  
juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirroli-  
10 dino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametilenoimi-  
no o canfidino eventualmente sustituido por radicales al-  
cohilo inferior, así como de sus sales por adición de  
ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente  
compatibles, caracterizadas porque se reducen según mé-  
15 todos conocidos una nitro-monohalógeno-feniletanolamina  
de la fórmula



en la que Hal y R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> muestran los significados antes  
indicados, y se transforma a los compuestos obtenidos, en  
20 caso deseado, en sus sales por adición de ácido con áci-  
dos inorgánicos u orgánicos, según métodos conocidos.



2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reducción se realiza por medio de cloruro de estaño divalente.

5 3.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 353.596, solicitada el 7 de Mayo de 1968 por: "Procedimiento para la preparación de nuevas amino-monohalógeno-feniletanolaminas"

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

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

Madrid,

24 MAY. 1968

P.A.

Alba  
*[Handwritten signature]*

17.5.1968

IAG/