

355002

P.- 38.561

Case 5/364 II
Verfahren e)
T 34103 und T 36083

Memoria descriptiva



M 3 AGU 1968

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION **por** años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad / ~~de~~nacionalidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

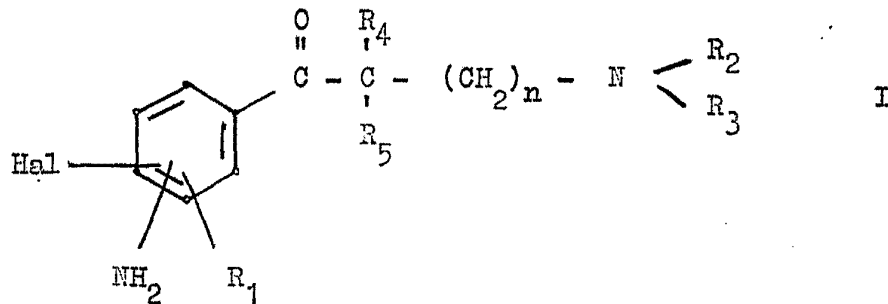
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
PRINCIPAL Nº 354.961", solicitada el 12 de Junio de
1968, por: "Un procedimiento para la preparación
de nuevas amino-cetonas".

(Clase Internacional C07c A61k)

8-8-68



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas aminocetonas de la fórmula general I



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

20 En la fórmula anterior, Hal significa un átomo de cloro o de bromo, R₁ significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, R₂ y R₃ que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo de cadena recta o ramificada, radicales alqueno, alquino, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo o adamantilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametileno imina, piperazina, morfolina o camfidina, eventualmente sustituido por radicales alcohilo inferior o por radicales fenilo; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono o grupos fenilo y n significa los números 0, 1 ó 2.

25

30

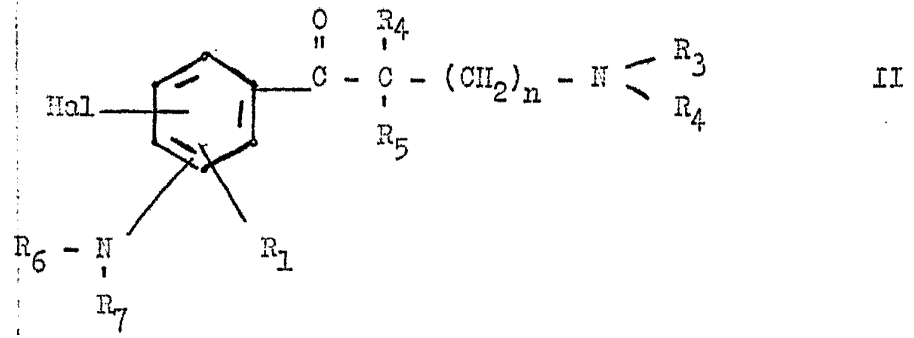


Los nuevos compuestos pueden ser preparados según el siguiente procedimiento:

c) Por desacilación de monoacilamino o diacilamino-fenil aminoalcohol cetonas de la fórmula general II

5

10



15

en la que los radicales Hal, R₁ a R₅ y el símbolo n poseen los significados indicados inicialmente, y al menos uno de los radicales R₆ y R₇ significa un grupo acilo cualquiera y el otro radical significa eventualmente un átomo de hidrógeno.

20

La desacilación se realiza según métodos de por si conocidos, por ejemplo calentando con ácidos minerales diluidos.

25

Los compuestos de partida de la fórmula general II se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de las fenil-halógeno alcohol cetonas correspondientemente sustituidas, con aminas.

Según el método citado se prepararon por ejemplo los siguientes materiales de partida:

30

Clorhidrato de 2-acetiamino-3,5-dibromo-alfa-



dipropilamino-acetofenona. p. de f. 187°C (con descomposición).

5

Clorhidrato de 3-acetamino-4,6-dibromo-alfa-dietilamino-acetofenona. p.de f. 166-168°C. (con descomposición).

4-acetamino-2-cloro-alfa-dietilamino-acetofenona. P. de f. 80-82°C.

10

Clorhidrato de 3-acetamino-4-bromo-beta-propilamino propiofenona. P. de f. 182-183°C. (con descomposición)

Clorhidrato de 3-acetamino-4,6-dibromo-beta-propilamino-propiofenona. P. de f. 207-209°C.

3-acetilamino-4-cloro-alfa-piperidino-propiofenona. P. de f: 102-103°C.

15

Clorhidrato de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-isopropilamino-propiofenona. P. de f. : 228-231°C.

20

Los compuestos obtenidos, pueden ser transformados en sus sales por adición de ácido con cualesquiera ácidos orgánicos o inorgánicos, fisiológicamente compatibles, eventualmente pasando por sus bases, en el caso en que resulten en forma de sus sales por adición de ácido, por ejemplo por reacción con una solución alcohólica del ácido. Como ácidos se han mostrado apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Se pueden preparar sales con 1, o 2 equivalentes del ácido correspondiente o, en el caso en que estén presentes tres radicales básicos en la molécula, también con 3 equivalentes del ácido correspondiente. Las sales obtenidas son solu-

25

30



bles en agua. Los compuestos preparados según el inven-
to, así como sus sales, poseen valiosas propiedades far-
macológicas. Según los sustituyentes presentes, muestran
una acción antiflogística y acción sobre la circulación,
asi como propiedades sobre el sistema nervioso central,
que puede consistir en una acción analgésica, antipiré-
tica, sedante y anticonvulsiva, o también en una acción
excitadora central.

La actividad farmacológica de A = clorhidrato
de 4-amino-3,5-dibromo-beta-propilamino isobutirofenona
fue ensayada en comparación con la de B = clorhidrato
de N-(3'-dimetilamino-propil)-3-clorofenotiazina (Cloro-
promazina), y de la C = clorhidrato de 4-amino-3,5-dibro-
mo-beta-propilamino-propiofenona en comparación con la
de D = 2-metil-3-orto-tolil-4(3H)-quinazolona (Methaqua-
lon) y la de E = clorhidrato de 4-amino-3-bromo-alfa-ter-
butilamino-butirofenona en comparación con la de F =
1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina (fenilbuta-
zona).

1. Acción sedante:

La acción sedante de las sustancias A, B, C y
D, fue determinada en ratones con ayuda de cámaras foto-
eléctricas en forma de una acción inhibidora de la motili-
dad espontánea,

El ensayo se realizó aplicando los datos metódi-
cos de Dews [Brit. J. Pharmacol. 8, 46 (1953)] con ayuda
de una jaula contadora en forma de tambor especial, en
cuyo suelo están montadas 10 fotocélulas, cuya cubrición
por parte de los ratones que corrían de un lado para otro
sobre el suelo fue registrada de forma continua.



13

Para estos experimentos se administraron por sonda de garganta diversas cantidades de sustancias 15 minutos (sustancia A y B) o 60 minutos (sustancias C y D) antes del comienzo del registro en colectividades de n-ratones machos blancos cada uno con un peso corporal medio de 20 gramos, y se midió la motilidad de los ratones durante un espacio de tiempo de 30 minutos.

La tabla 1 reproduce la acción de las sustancias A y B, y la tabla 2 reproduce la acción de las sustancias C y D sobre la motilidad espontánea de los ratones.

Tabla 1

Sustancia	Dosis mg/kg	n	Inhibición de la motilidad espontánea en % en comparación con los animales testigos tratados figuradamente
A	0,78	10	44,8
A	1,56	10	54,0
A	3,13	10	69,7
A	6,25	10	71,7
A	12,50	10	90,4
B	1,78	20	7,9
B	2,67	20	16,2
B	4,00	20	27,5
B	6,00	20	47,1
B	9,00	20	57,1

5

10

15

20

25

30



Tabla 2

Sustancia	Dosis mg/kg	n	Inhibición de la motilidad espontánea en % en comparación con los animales testigo tratados figuradamente.
C	1,56	20	23,0
C	3,13	20	41,0
C	6,25	20	60,5
C	12,50	20	74,9
D	25,00	10	29,7
D	50,00	10	49,5
D	100,00	10	72,4

A partir de la disminución porcentual de la motilidad después de las diversas dosis de las sustancias que habían de ser investigadas en comparación con los testigos, se determinó para cada sustancia, por extrapolación gráfica, la dosis que produce una inhibición de 50% de la motilidad espontánea; la tabla siguiente muestra los resultados.



Tabla 3

Sustancia	DE ₅₀ en mg/kg	Actividad relativa	
A	1,14	1,00	6,40
B	7,30	0,16	1,00
C	4,50	1,00	10,67
D	48,00	0,09	1,00

2. Actividad antiflogística.

La acción antiflogística de las sustancias E y F fue ensayada en forma de acción antiexudativa con relación al edema del caolín de la pata posterior de ratas.

Para provocar el edema sirvió, de acuerdo con los datos de Hillebrecht [Arzneimittel-Forschung 4, 607 (1954)], una inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución acuosa al 0,85% de NaCl. La medición del grueso de la pata se realizó con ayuda de una técnica dada por Doepfner y Gerletti [In. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)].

Para las investigaciones se utilizaron en cada caso n ratas blancas machos con un peso corporal medio de 145 g. Las sustancias E y F, que habían de ser ensaya-



das en cuanto a su acción antiexudativa, fueron adminis-
tradas por sonda de garganta en diversas dosis en forma
de trituración en tilosa, 30 minutos antes de la provo-
cación del edema. 5 horas después de la provocación del
5 edema se realizó la medición que servía como base para
la valoración de una acción antiexudativa. Los valores
promediados de inflamación de los animales tratados con
la sustancia fueron comparados con los de los animales
testigos tratados figuradamente. Para las diversas dosis
10 de las sustancias E y F que habían de ser ensayadas re-
sultaron las siguientes inhibiciones de la inflamación:



Sustancia	Dosis mg/kg	n	(*) - X	s	(**)	Inhibición de la infla- ción en %
E	3,1	10	266,5	13,6		5,3
Control	-	10	281,5	10,5		-
E	6,25	10	180,5	20,5		36,8
Control	-	10	285,5	10,9		-
E	12,5	10	146,0	31,4		48,9
Control	-	10	285,5	10,9		-
F	12,5	40	253,6	38,1		16,4
Control	-	38	303,6	23,3		-
F	25,0	40	221,5	29,3		27,0
Control	-	38	306,6	23,3		-
F	50,0	40	206,8	30,6		31,9
Control	-	38	306,6	23,3		-
F	100,0	40	180,0	24,3		40,7
Control	-	38	303,6	23,3		-

(*) Aumento medio del diámetro sagital de la pata en
1/100 mm.

(**) Desviación normal



Por extrapolación gráfica se determinó a partir de los valores porcentuales de inhibición logrados con las diferentes dosis de las sustancias E y F, la dosis que conducía a una disminución de 35% (DE₃₅) de la inflamación.

5

Sustancia	DE ₃₅ mg/kg	Actividad relativa	
E	6,8	1,00	9,12
F	62,0	0,11	1,00

10

3. Toxicidad aguda

15

La toxicidad aguda de las sustancias A a F fué determinada en grupos de 10 ratones machos blancos cada uno con un peso corporal medio de 20 g. Se calculó, según el método de Litchfield y Wilcoxon, la DL₅₀, que es la dosis en cuya administración peroral murieron el 50% de los animales en el espacio de 7 días; en este caso se obtuvieron los siguientes valores:

20

Sustancia	DL ₅₀ mg/kg
A	385
B	319
C	380
D	765
E	142
F	693

25

30

8-8-68



Los ejemplos siguientes deben explicar el procedimiento con más detalle.

Ejemplo 1

5 4-amino-2-cloro-alfa-dietilamino-acetofenona.

1 g de 4-acetamino-2-cloro-alfa-dietilamino-acetofenona es puesto a ebullición durante 5 minutos con 10 cm³ de ácido clorhídrico 6N, se alcaliniza la solución con lejía de sosa y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica es secada con sulfato de sodio y es filtrada sobre un poco de carbón activo. Con ácido clorhídrico isopropanólico se precipita el clorhidrato de la 4-amino-2-cloro-alfa-dietilaminoacetofenona y se recristaliza a partir de isopropanol. Punto de fusión 15 150°C (con descomposición).

Ejemplo 2

3-amino-4,6-dibromo-beta-propilamino-propiofenona.

7,0 g de 3-acetamino-4,6-dibromo-beta-propilamino-propiofenona son disueltos en 70 cm³ de ácido clorhídrico isopropanólico 3 N y 20 cm³ de agua. Se pone a ebullición durante 3 horas bajo reflujo, acto seguido se concentra hasta sequedad en vacío y se tritura el residuo con isopropanol. El clorhidrato filtrado con succión del compuesto desecado funde, después de recristalizar a partir de metanol, a 139-141°C (con descomposición).

Ejemplo 3

30 2-amino-5-bromo-alfa-piperidino-propiofenona.

26,1 g de 2-acetilamino-5-bromo-alfa-piperidino-



propiofenona son calentados sobre el baño de vapor durante 1 hora con 250 cm³ de ácido clorhídrico 2 N. Se concentra en vacío y se cristaliza el residuo espumoso por trituración con acetona. Después de recrystalizar a partir de isopropanol, se descompone el clorhidrato de 2-amino-5-bromo-alfa-piperidino-propiofenona a 202-203°C (oscurecimiento a partir de aproximadamente 180°C)

Ejemplo 4

4-amino-3-bromo-5-cloro-alfa-metil-beta-morfolino-propiofenona.

5,0 g de 4 acetilamino-3-bromo-5-cloro-alfa-metil-beta-morfolino-propiofenona son calentados con 50 cm³ de ácido clorhídrico 6 N durante 5 minutos a 60°C. Después de enfriar se alcaliniza la solución con lejía de sosa, se extrae con cloroformo, se seca la solución clorofórmica, se precipita con ácido clorhídrico etanólico el clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro-alfa-metil-beta-morfolino-propiofenona y se recrystaliza a partir de metanol e isopropanol. Punto de fusión: 204-206°C.

Ejemplo 5

4-amino-2-cloro-alfa-piperidino-acetofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 220°C (con descomposición). Preparado a partir de 4-acetamino-2-cloro-alfa-piperidino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 6

4-amino-2-cloro-alfa-morfolino-acetofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 243-245°C.



Preparado a partir de 4-acetamino-2-cloro-alfa-morfolino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 7

5

4-amino-2-cloro-alfa-pirrolidino-acetofenona.

Punto de fusión 105-107°C. Preparado a partir de 4-acetamino-2-cloro-alfa-pirrolidino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 8

10

3-amino-4,6-dibromo-alfa-dimetilamino-acetofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 172-173°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-acetamino-4,6-dibromo-alfa-dimetilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 9

4-amino-3-cloro-alfa-pirrolidino-acetofenona.

20

Punto de fusión: 138-140°C. Preparado a partir de 4-acetamino-3-cloro-alfa-pirrolidino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 10

25

4-amino-beta-butilamino-3,5-dibromo-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 176-180°C. Preparado a partir de 4-acetamino-beta-butilamino-3,5-dibromo-propiofenona análogamente al Ejemplo 15.

30



Ejemplo 11

2-amino-alfa-dietilamino-3,5-dibromo-acetofenona.

5

Punto de fusión del clorhidrato: 173-174°C (con descomposición). Preparado a partir de 2-acetamino-alfa-dietilamino-3,5-dibromo-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 12

10

2-amino-3,5-dibromo-alfa-dipropilamino-acetofenona.

15

Punto de fusión del clorhidrato: 148°C (con descomposición). Preparado a partir de 2-acetamino-3,5-dibromo-alfa-dipropilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 13

20

2-amino-alfa-butilamino-3,5-dibromo-acetofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 177-180°C (con descomposición). Preparado a partir de 2-acetamino-alfa-butilamino-3,5-dibromo-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 14

25

3-amino-4-bromo-beta-propilamino-propiofenona.

300

Punto de fusión del diclorhidrato: 170-180°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-acetilamino-4-bromo-beta-propilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 1.



Ejemplo 15

3-amino-alfa-dietilamino-4,6-dibromo-acetofenona.

5

Punto de fusión del clorhidrato: 144°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-acetamino-alfa-dietilamino-4,6-dibromo-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 16

10

3-amino-4-bromo-alfa-dietilamino-acetofenona.

15

Punto de fusión del diclorhidrato: 140-160°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-acetamino-4-bromo-alfa-dietilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 17

20

2-amino-5-bromo-alfa-dietilamino-acetofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 173-175°C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 2-diacetilamino-5-bromo-alfa-dietilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

25

Ejemplo 18

2-amino-5-cloro-alfa-dietilamino-acetofenona.

30

Punto de fusión del diclorhidrato: 153°C, (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 2-acetamino-5-cloro-alfa-dietilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.



Ejemplo 19

4-amino-3,5-dibromo-alfa-metilamino-acetofenona.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 282-283°C
(con descomposición). Preparado a partir de 4-acetamino-3,5-dibromo-alfa-metilamino-acetofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 20

10 4-amino-3,5-dibromo-beta-n-propilamino-propiofenona.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 217,5-218,5°C
(con descomposición). Preparado a partir de 4-acetamino-3,5-dibromo-beta-n-propilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 21

4-amino-3-cloro-alfa-dimetilamino-propiofenona.

20 Punto de fusión del clorhidrato: 201-203°C.
Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-dimetilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 22

25 Alfa-etilamino-4-amino-3-cloro-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 233-235°C.
Preparado a partir de 4-acetilamino-alfa-etilamino-3-cloro-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

30

2-3-58



Ejemplo 23

4-amino-3-cloro-alfa-propilamino-propiofenona

Punto de fusión del clorhidrato: 200-202°C.

5 Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-propilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 24

4-amino-3-cloro-alfa-dipropilamino-propiofenona.

10

Punto de fusión: 55-56°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-dipropilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 25

15

4-amino-3-cloro-alfa-isopropilamino-propiofenona.

20

Punto de fusión del clorhidrato: 248-250°C. Preparado a partir de clorhidrato de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-isopropilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 26

25

4-amino-alfa-(ter-butilamino)-3-cloro-propiofenona.

Punto de fusión: 138-140°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-alfa-(ter-butilamino)-3-cloro-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 27

30

4-amino-3-cloro-alfa-(3-metoxi-propilamino)-



propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 161-163°C.

Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-(3-metoxi-propilamino)-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 28

4-amino-3-cloro-alfa-(n-metil-bencilamino)-propiofenona.

Punto de fusión: 86-87°C. Preparado a partir

de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-(N-metil-bencilamino)-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 29

4-amino-3-cloro-alfa-pirrolidino-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 252-254°C.

Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-pirrolidino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 30

4-amino-3-cloro-alfa-piperidino-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 256-258°C.

Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-piperidino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 31

Alfa-(2-etil-piperidino)-4-amino-3-cloro-propiofenona.



Punto de fusión: 117-119°C. Preparado a partir de 4-acetilamino- α -(2-etil-piperidino)-3-cloropropiofenona análogamente al Ejemplo 4.

5

Ejemplo 32

4-amino-3-cloro- α -morfolino-propiofenona.

Punto de fusión 104-106°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro- α -morfolino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 33

4-amino-3-cloro- α -(4-metil-piperazino)-propiofenona.

15

Punto de fusión: 134-136°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro- α -(4-metil-piperazino)-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 34

20

3-amino-4-cloro- α -piperidino-propiofenona.

Punto de fusión del diclorhidrato: 194-196°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-acetilamino-4-cloro- α -piperidino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

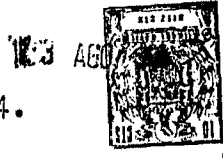
25

Ejemplo 35

4-amino-3-bromo- α -dimetilamino-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 207-209°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo- α -dimetila-

30



mino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 36

Alfa-etilamino-4-amino-3-bromo-propiofenona.

5

Punto de fusión: 114-115°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-alfa-etilamino-3-bromo-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 37

4-amino-3-bromo-alfa-dietilamino-propiofenona.

10

Punto de fusión: 80-82°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-dietilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 38

4-amino-3-bromo-alfa-propilamino-propiofenona.

15

Punto de fusión: 116-118°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-propilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 39

4-amino-3-bromo-alfa-fipropilamino-propiofenona.

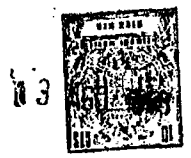
20

Punto de fusión: 71-73°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-dipropilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 40

4-amino-3-bromo-alfa-(ter-butilamino)-propiofenona.

30



Punto de fusión: 129-131°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa(ter-butilamino)-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

5

Ejemplo 41

4-amino-3-bromo-alfa-pirrolidino-propiofenona.

Punto de fusión: 112,5-114°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-pirrolidino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 42

4-amino-3-bromo-alfa-piperidino-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 255-257°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-piperidino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

15

Ejemplo 43

Alfa-(2-etil-piperidino)-4-amino-3-bromo-propiofenona.

20

Punto de fusión: 133-135°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-alfa-(2-etil-piperidino)-3-bromo-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

25

Ejemplo 44

4-amino-3-bromo-alfa-morfolino-propiofenona.

Punto de fusión: 104-106°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-morfolino-propiofenona

30



análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 45

5 4-amino-3-bromo-alfa-(4-metil-piperazino)-propiofenona.

Punto de fusión: 133-135°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-(4-metil-piperazino)-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 46

4-amino-3-bromo-alfa-hexametilenoimino-propiofenona.

Punto de fusión: 98-100°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-hexametilenoimino-propiofenona análogamente al Ejemplo 4.

15

Ejemplo 47

20 2-amino-alfa-dietilamino-3,5-dibromo-butirofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 138-142°C. Preparado a partir de 2-acetilamino-alfa-dietilamino-3,5-dibromo-butirofenona análogamente al Ejemplo 3.

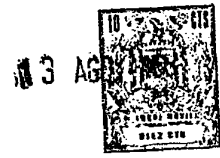
25

Ejemplo 48

4-amino-3-bromo-5-cloro-alfa-dimetilamino-butirofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 243-245°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-5-cloro-alfa-dimetilamino-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

30



Ejemplo 49

4-amino-3-bromo-alfa-metilamino-butiropfenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 168-170°C.

5 Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-metilamino-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 50

4-amino-3-bromo-alfa-dimetilamino-butiropfenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 220-222°C.

10 Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-dimetilamino-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 51.-

Alfa-etilamino-4-amino-3-bromo-butiropfenona.

Punto de fusión: 114-115°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-alfa-etilamino-3-bromo-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

15

20

Ejemplo 52

4-amino-3-bromo-alfa-dietilamino-butiropfenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 252-255°C.

25 Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-dietilamino-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 53

4-amino-3-bromo-alfa-propilamino-butiropfenona.

Punto de fusión: 87,5-88,5°C. Preparado a par-

30



tir 4-acetilamino-3-bromo-alfa-propilamino-buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 54

5 4-amino-3-bromo-alfa-isopropilamino-buti-rofe-
nona.

Punto de fusión: 78-80°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-isopropilamino-buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 55

4-amino-3-bromo-alfa-(ter-butilamino)-buti-ro-
fenona.

15

Punto de fusión: 108-110°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-(ter-butilamino)-buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 56

20

4-amino-3-bromo-alfa-(N-metil-bencilamino)-
buti-rofenona.

Punto de fusión: 106-108°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-(N-metil-bencilamino)-buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

25

Ejemplo 57

4-amino-3-bromo-alfa-pirrolidino-buti-rofenona.

Punto de fusión: 131 - 135°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-pirrolidino-buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

30



83

Ejemplo 58

4-amino-3-bromo-alfa-piperidino-butiropfenona.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 259-261°C.
Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-piperidino-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 59

4-amino-3-bromo-alfa-morfolino-butiropfenona.

10 Punto de fusión: 100-101°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-morfolino-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 60

15 4-amino-3-bromo-alfa-(4-metil-piperazino)-butiropfenona.

20 Punto de fusión: 134-136°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-bromo-alfa-(4-metil-piperazino)-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 61

4-amino-3-cloro-alfa-dimetilamino-butiropfenona.

25 Punto de fusión: 110-111°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-3-alfa-dimetilamino-butiropfenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 62

Alfa-etilamino-4-amino-3-cloro-butiropfenona.

30 Punto de fusión del oxalato: 227-230°C (con descomposición). Preparado a partir de 4-acetilamino-3-



fa-etilamino-3-cloro-butirofenona análogamente al
Ejemplo 4.

Ejemplo 63

5

4-amino-3-cloro-alfa-dietilamino-butirofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 165-167°C.

Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-dieti-
lamino-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 64

4-amino-3-cloro-alfa-dipropilamino-butirofe-
nona.

15

Aceite, homogéneo en cromatografía en capa
delgada, $R_F = 0,9$ (SiO_2 , cloroformo: metanol: amoniaco
concentrado = 40:10:1). Preparado a partir de 4-aceti-
lamino-3-cloro-alfa-dipropilamino-butirofenona análoga-
mente al Ejemplo 4.

Ejemplo 65

20

4-amino-3-cloro-alfa-isopropilamino-butirofe-
nona.

Punto de fusión del clorhidrato: 216-218°C.

Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-isopro-
pilamino-butirofenona análogamente al Ejemplo 4

25

Ejemplo 66

4-amino-3-cloro-alfa-(3-metoxi-propilamino)-
butirofenona.

30

Punto de fusión del clorhidrato: 159-161°C.

8-3-68



Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-(5-metoxi-propilamino)-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

5

Ejemplo 67

4-amino-alfa-(ter-butilamino)-3-cloro-butirofenona.

Punto de fusión: 122,5-124°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-alfa-(ter-butilamino)-3-cloro-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

10

Ejemplo 68

4-amino-3-cloro-alfa-(N-metil-bencilamino)-butirofenona.

Punto de fusión: 110-112°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-(N-metil-bencilamino)-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

15

Ejemplo 69

4-amino-3-cloro-alfa-pirrolidino-butirofenona.

Punto de fusión: 135-136°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-pirrolidino-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

20

Ejemplo 70

4-amino-3-cloro-alfa-piperidino-butirofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 262°C. Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-piperidino-butirofenona análogamente al Ejemplo 4.

30



Ejemplo 71

4-amino-3-cloro-alfa-morfolino-buti-rofenona.

5

Punto de fusión del clorhidrato: 218-220°C.
Preparado a partir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-morfo-
lino-buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 72

10

4-amino-3-cloro-alfa-(4-metil-piperazino)-
buti-rofenona.

Punto de fusión: 129-131°C. Preparado a par-
tir de 4-acetilamino-3-cloro-alfa-(4-metil-piperazino)-
buti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

Ejemplo 73

15

4-amino-3,5-dibromo-beta-propilamino-isobuti-
rofenona.

20

Punto de fusión del clorhidrato: 190-192°C.
Preparado a partir de 4-acetilamino-3,5-dibromo-beta-
propilamino-isobuti-rofenona análogamente al Ejemplo 4.

25

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, con fecha
15 de Junio de 1967, N° T 34.103 IVb/12qu y 15 de Marzo
de 1968 N° 36.083 IVb/12qu, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

30

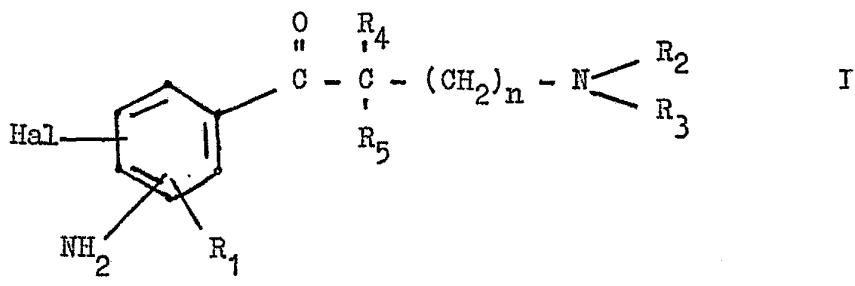
N O T A

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:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal núm. 354.961, solicitada el 12 de Junio de 1968 , por "Un procedimiento para la preparación de nuevas amino-cetonas" de la fórmula general I:



15

en la que los radicales Hal significan un átomo de cloro o bromo; R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo; R₂ y R₃, que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo de cadena recta o ramificada, alqueniilo, alquinilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo, o adamantilo o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, hexametilenoemino, piperazino, morfolino o canfidino

20

eventualmente sustituido por radicales alcohilo inferior o por radicales fenilo; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono o grupos fenilo; y n significa los números 0 ó 1 ó 2, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con

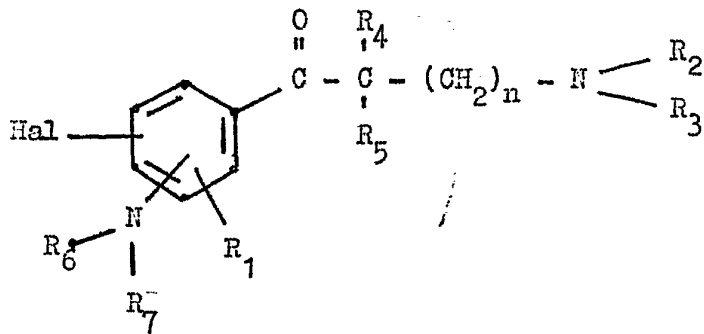
25

30



ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizadas porque se desacila una mono- ó di- acilaminofenil-aminoalcohol-cetona de la fórmula general II

5



II

10

15

20

en la que los radicales Hal, R₁ a R₅ y n poseén los significados indicados inicialmente, y al menos uno de los radicales R₆ y R₇ significa un grupo acilo cualquiera y el otro radical significa eventualmente un átomo de hidrógeno y, siempre que los compuestos obtenidos resulten en forma de sus sales por adición de ácido se transforma a estos en caso deseado en sus bases, y/o se convierte a las bases libres según métodos usuales en sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con un ácido orgánico o inorgánico.

25

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

30

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº 354.961", solicitada el 12 de Junio de 1.968, por: "Un procedimiento para la preparación de nuevas amino-cetonas".

13 AGO
RECORDED
INDEXED
SERIALIZED
1968

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

La presente Memoria consta de treinta y dos
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 AGO 1968

P.A.

Alberto de Euzkadi
Alberto de Euzkadi