

355003

P.- 38.562

Case 5/364 III  
Verfahren d  
T 38103 und T 36083

**Memoria descriptiva**

SECCIÓN TÉCNICA	
ASOCIACIÓN I. P. G.	
CLASE	A 61
SUBCLASE	K



12 MAR 1968

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION EN ESPAÑA por años

a nombre de DR. KARL THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Ale-  
mana.

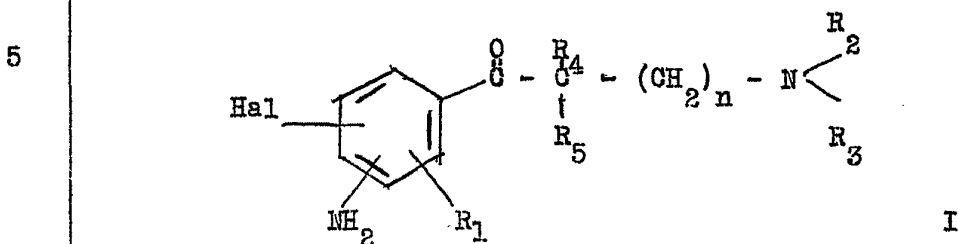
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 354.961" solicitada el 12 de Junio de 1968, por "Un procedimiento para la preparación de nuevas amino-cetonas" (Clase Internacional C07c A61K)

19.8.68

- 1 -



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



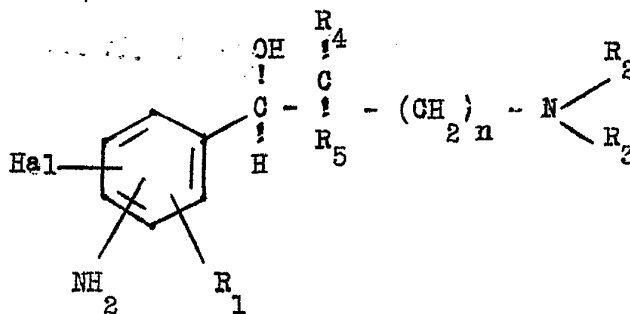
10 así como sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles.

En la fórmula anterior, Hal significa un átomo de cloro o de bromo,  $\text{R}_1$  significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo de cadena recta o ramificada, radicales alqueno, alquinilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcohilaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo o adamantilo, o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina, piperidina, hexametilenoimina, piperazina, morfolina o camfidina, eventualmente sustituido por radicales alcohilo inferior o por radicales fenilo;  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$ , 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

Los nuevos compuestos pueden ser preparados según el siguiente procedimiento:

Por oxidación de amino-halógeno-fenil-aminoalcanoles de la fórmula general II.



5

II

en la que los radicales Hal, R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y el símbolo n poseen los significados indicados inicialmente.

10

La oxidación se realiza por medio de agentes de oxidación usuales; así, por ejemplo, por tratamiento con óxido de cromo hexavalente en solución en ácido sulfúrico, o según el método de Oppenauer con terbutilato de aluminio y acetona, o por medio de dicromato potásico, permanganato potásico o dióxido de manganeso.

15

La preparación de compuestos de la fórmula general VI se realiza por ejemplo por halogenación de los aminofenil-aminoalcanoles correspondientemente sustituidos. Estos son parcialmente objeto de las patentes españolas nº 345.210 de 19.9.1967 y nº 345.318 de 22.9.1967.

20

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

Clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dimetilaminoetanol. P. de f.: 178-178,5°C. (con descomposición)

25

1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-isopropilamino-etanol. P. de f. 168°C.

Clorhidrato de 2-amino-1(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-etanol. P. de f. 199-204°C (con descomposición).

30

Clorhidrato de 1-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-butylaminopropanol-(1). P. de f. 196-197°C.



1-(3-amino-4,6-dibromo-fenil)3-propilamino-  
propanol-(1). P. de f. 131-132°C.

1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-4-metil-ciclohe-  
xilamino-butanol (1). P. de f. 80-81,5°C.

5 Los compuestos obtenidos pueden ser transfor-  
mados en sus sales por adición de ácido con cualesquiera  
ácidos orgánicos o inorgánicos, fisiológicamente compati-  
bles, 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  
10 ácido. Como ácidos se han mostrado apropiados, por ejem-  
plo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúri-  
co, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido  
tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Se pueden pre-  
parar sales con 1, ó 2 equivalentes del ácido correspon-  
15 diente o, en el caso en que estén presentes tres radica-  
les básicos en la molécula, también con 3 equivalentes -  
del ácido correspondiente. Las sales obtenidas son solu-  
bles en agua. Los compuestos preparados según el invento  
así como sus sales, poseen valiosas propiedades farmaco-  
20 lógicas. Según los sustituyentes presentes, muestran una  
acción antiflogística y acción sobre la circulación, así  
como propiedades sobre el sistema nervioso central, que  
puede consistir en una acción analgésica, antipirética,  
sedante y anticonvulsiva, o también en una acción excita-  
25 dora 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-pro-  
30 mazina), y la de C clorhidrato de 4-amino-3,5-dibromo -



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-alfater-  
butilamino-butiropfenona en comparación con la de F 1,2  
5 difenil 3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina (fenilbutazona).

1.- Acción sedante.

La acción sedante de las sustancias A, B, C y  
D, fue determinada en ratones con ayuda de cámaras fotoe-  
léctricas en forma de una acción inhibidora de la moti-  
10 lidad espontánea.

El ensayo se realizó aplicando los datos me-  
tódicos 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 cubri-  
15 ción por parte de los ratones que corrían de un lado para  
otro sobre el suelo fue registrada de forma continua.

Para estos experimentos se administraron por  
sonda de garganta diversas cantidades de sustancias 15  
minutos (sustancia A y B) ó 60 minutos (sustancias C y  
20 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 rato-  
nes durante un espacio de tiempo de 30 minutos.

La tabla 1 reproduce la acción de las sustan-  
25 cias A y B, y la tabla 2 reproduce la acción de las sus-  
tancias C y D sobre la motilidad espontánea de los rato-  
nes.



- TABLA 1 -

5

SUSTANCIA	DOSIS mg/kg	n	Inhibición de la motilidad espontánea en % en comparación con los animales testigo 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

10

15

- TABLA 2 -

20

25

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 teg

30  
19.8.68



tigos, 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 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 fué 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 Cerletti (In Arch. Allerg 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 ensayadas en cuanto a su acción antiexudativa, fueron -



administradas por sonda de garganta en diversas dosis en forma de trituración en tilosa, 30 minutos antes de la provocación del edema, 5 horas después de la provocación del edema se realizó la medición. que servía como base para la valoración de una acción antiexudativa. Los valores promediadores de inflamación de los animales tratados con la sustancia fueron comparados con los de los animales testigo tratados figuradamente. Para las diversas dosis de las sustancias E y F que habían de ser ensayadas resultaron las siguientes inhibiciones de la inflamación:

- TABLA -

SUSTANCIA	DOSIS mg/kg	n	$\bar{X}$ *)	s **)	Inhibición de la inflamación en %
E	3,1	10	266,5	13,6	5,3
	-	10	281,5	10,5	-
E	6,25	10	180,5	20,5	36,8
	-	10	285,5	10,9	-
E	12,5	10	146,0	31,4	48,9
	-	10	285,5	10,9	-
F	12,5	40	253,6	38,1	16,4
	-	38	303,6	23,3	-
F	25,0	40	221,5	29,3	27,0
	-	38	306,6	23,3	-
F	50,0	40	206,8	30,6	31,9
	-	38	306,6	23,3	-
F	100,0	40	180,0	24,3	40,7
	-	38	303,6	23,3	-

\*) Aumento medio del diámetro sagital de la pata en 1/100 mm:

\*\*) Desviación normal.

30  
19.6.68



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% ( $DE_{35}$ ) de la inflamación.

- TABLA -

SUSTANCIA	$DE_{35}$ mg/kg	ACTIVIDAD RELATIVA	
E	6,8	1,00	9,12
F	62,0	0,11	1,00

3.- Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de las sustancias A a F fue 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  $DL_{50}$ , 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:

- TABLA -

SUSTANCIA	$LD_{50}$ mg/kg
A	385
B	319
C	380
D	765
E	142
F	693



Los ejemplos siguientes deben explicar el invento con más detalle.

5 Ejemplo 1.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-dimetilamino-acetofenona. 30 g de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dimetilamino-etanol son añadidos en porciones, en el espacio de 10 minutos, bajo agitación, a una solución a una temperatura de 30 °C de 30 g de dicromato de potasio en 150 cm<sup>3</sup> de agua y 13,5 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Después de corto tiempo, comienza a separarse un precipitado pegajoso de color pardo oscuro. 10 La mezcla es diluída, después de agitar durante una hora, con 300 cm<sup>3</sup> de agua, es alcalinizada con amoniaco concentrado y es extraída agitando tres veces con porciones de 300 cm<sup>3</sup> de cloroformo, quedando un residuo oscuro. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio y es concentrada. Se separa, sobre una columna de gel de sílice, con acetona, el residuo, el cual, además de impurezas, contiene también material de partida. La 4-amino-3,5-dibromo-15 alfa-dimetilamino-acetofenona aislada es disuelta en un poco de etanol absoluto, es acidificada con ácido clorhídrico etanólico y se hace cristalizar el clorhidrato por adición de éter. Recristalización a partir de metanol. 20 Punto de fusión: 275-276 °C. (con descomposición).

25 Ejemplo 2.- 4-amino-3,5-dicloro-beta-dimetilamino-isobutiro-fenona.-- 0,5 g de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-isobutanol son disueltos en 20 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 0,5 N y son mezclados gota a gota, bajo agitación, con 1 cm<sup>3</sup> de una solución de 10,3 g de trióxido de cromo en 30 cm<sup>3</sup> de agua y 8,7 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. En este caso, se separa - 30



un precipitado. Después de aproximadamente 30 minutos, se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae por agitación con cloroformo. La fase clorofórmica es concentrada hasta sequedad. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y la 4-amino-3,5-dicloro-beta-dimetilamino-isobutirofenona es cristalizada en forma de clorhidrato a partir de acetona y éter. Recristalización a partir de etanol. Punto de fusión: 185-187,5°C. (con descomposición).

5

10

Ejemplo 3.- 3-amino-4-bromo-alfa-dietilamino-acetofenona. Punto de fusión del diclorhidrato: 140-160°C. (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(3-amino-4-bromo-fenil)-2-dietilamino-etanol análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 4.- 2-amino-alfa-butilamino-3,5-dibromoacetofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 177-180°C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-butilamino-etanol análogamente al Ejemplo 1.

20

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

25

Ejemplo 6.- 2-amino-alfa-dietilamino-3,5-dibromo-acetofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 173-174°C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dietilaminoetanol análogamente al Ejemplo 1.

30

Ejemplo 7.- 2-amino-beta-butilamino-3,5-dibro-



mo-propiofenona. Punto de fusión de clorhidrato: 182-184 °C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-butilamino-propanol-(1) análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 8.- 2-amino-3,5-dibromo-beta-propilamino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 228-230 °C. Preparado a partir de 1-(2-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-propilamino-propanol-(1) análogamente al Ejemplo 1.

10 Ejemplo 9.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-metilamino-acetofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 282-283 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-metilaminoetanol análogamente al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 10.- 3-amino-4,6-dibromo-beta-propilamino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 139-141 °C (con descomposición). Preparado a partir de 1-(3-amino-4,6-dibromo-fenil)-3-propilamino-propano-(1) análogamente al Ejemplo 1.

20 Ejemplo 11.- 4-amino-3,5-dibromo-gamma-(N-metil-ciclohexil-amino-buti-rofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 245-247 °C (con descomposición). Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-4-(N-metil-ciclohexilamino)-butanol(1) por oxidación con óxido de cromo hexavalente en ácido sulfúrico diluido.

25 Ejemplo 12.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-dimetilamino-acetofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 275-276 °C (con descomposición). Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dimetilaminoetanol por oxidación con acetona en presencia de ter-butolato de aluminio.

30 Ejemplo 13.- 4-amino-3,5-dicloro-alfa-dimeti-



lamino-valerofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 215-217 °C (con descomposición). Preparado a partir del clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-dimetilamino-aminalcohol análogamente al Ejemplo 2.

5                   Ejemplo 14.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-piperidino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 235-245 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-piperidino-propanol análogamente al Ejemplo 2.

10                   Ejemplo 15.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-hexametilenoimino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 218-226 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-hexametilenoimino-propanol análogamente al Ejemplo 2.

15                   Ejemplo 16.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(4-metil piperazino)propiofenona. Punto de fusión del diclorhidrato: 238-243 °C (con descomposición). Preparado a partir de diclorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(4-metil-piperazino)-propanol análogamente al Ejemplo 2.

20                   Ejemplo 17.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-morfolino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 246-249 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-morfolino-propanol análogamente al Ejemplo 2.

25                   Ejemplo 18.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-dietilamino-alfa-fenil-acetofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 231-235 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dietilamino-2-fenil-etanol análogamente al Ejemplo 2.

30                   Ejemplo 19.- 4-amino-3-cloro-alfa-(3-metoxi-



propilamino)-butiro-fenona. Punto de fusión del clorhidrato: 159-161 °C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-(3-etoxi-propilamino)-butanol análogamente al Ejemplo 2.

5

Ejemplo 20.- 4-amino-3-bromo-5-cloro-alfa-di-propilamino-propiofenona. Punto de fusión: 56-57 °C. Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3-bromo-5-cloro-fenil)-2-dipropilamino-propanol análogamente al Ejemplo 2.

10

Ejemplo 21.- 4-amino-alfa-ter-butilamino-3-cloro-propiofenona. Punto de fusión 138-140,5 °C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-cloro-fenil)-2-ter-butilamino propanol análogamente al Ejemplo 2.

15

Ejemplo 22.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-(N-metil-anilino)-propiofenona. Punto de fusión 167@168 °C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(N-metil-anilino)-propanol análogamente al Ejemplo 2.

20

Ejemplo 23.- 4-amino-alfa-bencilamino-3,5-dibromo-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-bencilamino-propanol análogamente al Ejemplo 2.

25

Ejemplo 24.- 4-amino-3,5-dibromo-alfa-pirrolidino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 229-232 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-pirrolidino-propanol análogamente al Ejemplo 2.

30

Ejemplo 25.- 4-amino-3,5-dibromo-beta-propilamino-propiofenona. Punto de fusión del clorhidrato: 217,5-218,5 °C. (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-propilamino-propanol análogamente al Ejemplo 2.



5 Ejemplo 26.- 4-amino-3,5-dibromo-beta-propilamino-isobutiro-fenona. Punto de fusión del clorhidrato: 190-192 °C (con descomposición). Preparado a partir de clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-3-propilamino-isobutanol análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 27.- 4-amino-3-bromo-alfa-ter-butilamino-butirofenona. Punto de fusión: 108-110 °C. Preparado a partir de 1-(4-amino-3-bromo-fenil)-2-ter-butilamino-butanol análogamente al Ejemplo 2.

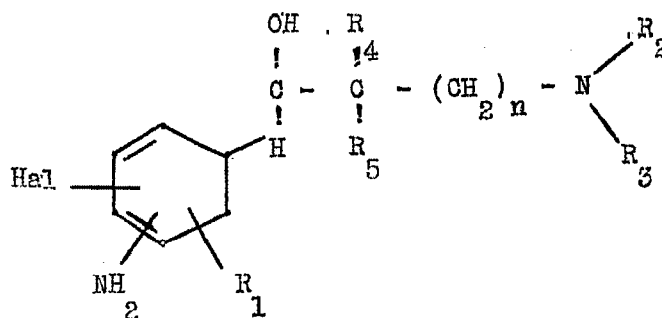
10 Esta solicitud que corresponden a las presentadas en la República Federal Alemana, el día 15 de Junio de 1967, bajo el nº T-34.103 IVb/12q parcial; y el 15 de Marzo de 1968, bajo el nº T-36.083 IVb/12q se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial.

- NOTA -

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

25 1.- 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, de la fórmula general I:





en la que los radicales Hal, R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n poseen los significados indicados inicialmente 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.

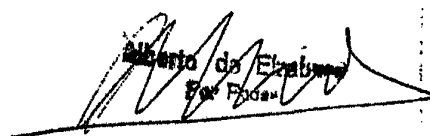
2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal N<sup>o</sup> 354.961, solicitada el 12 de junio de 1968, por Un procedimiento para la preparación de nuevas amino-acetonas.

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

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 AGO. 1968  
P.A.

  
 Alberto de Elvira  
 Por Fianza