

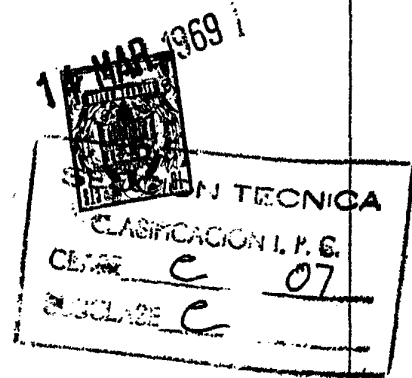
364809

P.- 40.884

Case 5/387

Memoria descriptiva

14 MAR. 1969



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

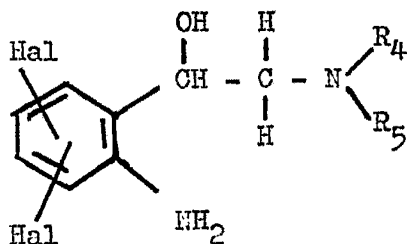
con domicilio en Eiberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-
CIPAL Nº 345.819", solicitada el 6 de Octubre de 1967,
por: "Un procedimiento para la obtención de nuevas ami-
no-dihalogeno-fenil etilaminas", (Clase Internacional
C07c)



En la solicitud de patente española número -
 345.819 se describe un procedimiento para la preparación
 de nuevas amino-dihalógeno-feniletilaminas de la fórmula
 general I

5



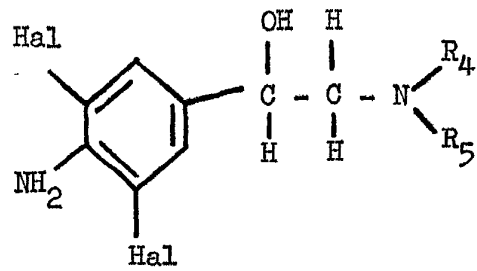
10

así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamen-
 te compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, por re-
 ducción de las correspondientes amidas de ácido fenil-
 glioxílico mediante hidruros de metal alcalino complejos.

15

En la fórmula general I anterior, los radicales
 Hal, que pueden ser iguales o distintos, significan áto-
 mos de cloro o de bromo en cualquier posición del anillo
 bencénico, y R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distintos,
 significan átomos de hidrógeno, radicales alcoholo infe-
 20 rior de cadena recta o ramificada, radicales alqueno, -
 alquino, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoholamino
 alcoholo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo o adamantilo o,
 juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidi-
 no, piperidino, piperazino, morfolino, hexametenimino o
 25 camfidino eventualmente sustituido por radicales alcoholo
 inferior.

Se ha encontrado ahora que, según el mismo pro-
 cedimiento, se pueden preparar los compuestos de la fórmu-
 la general II

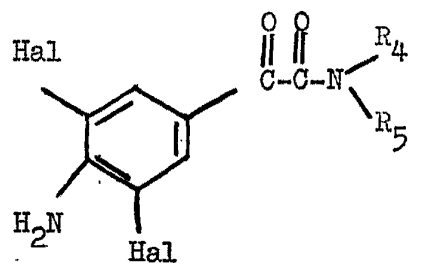


5

en la que los radicales Hal, R₄ y R₅ están definidos como inicialmente, también de la siguiente manera:

Reducción de compuestos de la fórmula general

10 III



15

en la que los radicales Hal, R₄ y R₅ poseen los significados indicados inicialmente, con hidruros de metal alcalino complejos, por ejemplo hidruro de aluminio y litio, en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo éter dietílico.

20

Los compuestos de la fórmula general III utilizados en calidad de sustancias de partida pueden ser preparados según métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo por reacción de los correspondientes ésteres con aminas.

25

Según el método precedentemente citado se puede preparar por ejemplo el siguiente compuesto de partida:

Dietilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glioxílico, p. de f. 139-140, 50°C.

30



Los compuestos obtenidos pueden ser transforma-
 dos con cualesquiera ácidos orgánicos o inorgánicos en sus
 sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles,
 por ejemplo por reacción con una solución alcohólica del
 5 ácido correspondiente.

En calidad de ácidos se han mostrado apropiados,
 por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
 sulfúrico, ácido fosfónico, ácido láctico, ácido cítrico,
 ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Las sa-
 10 les obtenidas son solubles en agua; se pueden preparar sa-
 les con un equivalente, con dos equivalentes o, caso de -
 que en la molécula estén presentes tres radicales básicos,
 también con tres equivalentes del ácido correspondiente.

Los compuestos preparados de acuerdo con el in-
 15 vento, así como sus sales, poseen valiosas propiedades -
 farmacológicas. Además de una acción sobre la circulación,
 muestran especialmente una pronunciada actividad analgési-
 ca, broncolítica, sedante, antipirética, antiflogística y
 antitusiva, predominando, según los sustituyentes presen-
 20 tes, una u otra de las actividades.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el
 invento con más detalle:

Ejemplo 1: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-
dietilamino-etanol

25 7,6 g de dietilamida del ácido 4-amino-3,5-di-
 bromo-fenil-glioxílico son mezclados en 200 cm³ de éter
 absoluto con 1,9 g de hidruro de aluminio y litio en for-
 ma de polvo, y son puestos a ebullición a reflujo, durante
 2 horas, bajo agitación. A continuación se descompone el
 30 hidruro de aluminio y litio en exceso con acetato de eti-



14 MAR 1969

lo, con agua y con lejía de sosa 2 N, y se separa la fase orgánica. La mezcla inorgánica es extraída nuevamente con cloroformo, las fases orgánicas reunidas son secadas y son concentradas. Se separa el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo. La base cruda obtenida es disuelta en un poco de etanol absoluto, es acidificada con ácido clorhídrico etanólico y, por adición de éter, precipita el clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dietilamino-etanol. Recristalización a partir de etanol absoluto. Punto de fusión: 198-199°C (con descomposición).

Ejemplo 2: 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butilaminoetanol

A 8,7 g de ter-butilamida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glioxílico en 100 cm³ de éter absoluto se añade una mezcla de 2,9 g de hidruro de aluminio y litio en forma de polvo en 200 cm³ de éter absoluto. La mezcla de reacción es puesta a ebullición a reflujo bajo agitación durante 2 horas, y después el hidruro de aluminio y litio en exceso es descompuesto con acetato de etilo, con agua y con lejía de sosa 2 N. La fase orgánica es separada, el residuo inorgánico es extraído por agitación con cloroformo, las soluciones orgánicas reunidas son secadas y son concentradas. Se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo y se precipita, a partir de un poco de solución isopropanólica, con ácido clorhídrico isopropanólico, el clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butilaminoetanol.

Punto de fusión: 174-175,5°C (con descomposición).



74 MA

Ejemplo 3: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dimetilamino-etanol

5 Punto de fusión del clorhidrato: 178-178,5°C - (con descomposición). Preparado a partir de dimetilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglioxílico análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 4: 2-etilamino-1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-etanol.

10 Punto de fusión del clorhidrato: 141-143°C (con descomposición). Preparado a partir de etilamida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenilglioxílico análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 5: 2-alilamino-1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-etanol.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 181-184°C (con descomposición). Preparado a partir de alilamida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glioxílico análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 6: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(3-metoxi-propilamino)-etanol.

20 Punto de fusión del clorhidrato: 115-117°C (con descomposición). Preparado a partir de 3-metoxi-propilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglioxílico, análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 7: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(2-dietilamino-etil-amino)-etanol.

25 Punto de fusión: 120-122°C. Preparado a partir de 2-dietilaminoetilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glioxílico análogamente al Ejemplo 1.

30

14 MAR



Ejemplo 8: 2-(N-etil-ciclohexilamino)-1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etanol.

5 Punto de fusión del clorhidrato: 196-197°C (con descomposición). Preparado a partir de N-etil-ciclohexilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicoxílico análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 9: 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-(metil-fenil-amino)-etanol.

10 Punto de fusión: 154-158°C. Preparado a partir de N-metil-anilida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenilglicoxílico análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 10: 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-bencilamino-etanol.

15 Punto de fusión del clorhidrato: 181-181,5°C (con descomposición). Preparado a partir de bencilamida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glicoxílico análogamente al Ejemplo 2.

Ejemplo 11: 2-adamantamino-1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-etanol.

20 Punto de fusión del clorhidrato: 210-210,5°C (con descomposición). Preparado a partir de adamantilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicoxílico análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 12: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-pirrolidino-etanol.

25 Punto de fusión del clorhidrato: 167-168°C (con descomposición). Preparado a partir de pirrolidida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicoxílico análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 13: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-piperidino-etanol.

30



Punto de fusión del clorhidrato con 1 mol de metanol en el cristal: 190-191°C (con descomposición). Preparado a partir de piperidida del ácido 4-amino-3,5-dibromofenilglicólico análogamente al Ejemplo 1.

5 Ejemplo 14: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-hexametilenimino-etanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 190-191°C (con descomposición). Preparado a partir de hexametenimida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogamente al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 15: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(4-metil-piperazino)-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato con 1/2 mol de etanol en el cristal: 201-202°C (con descomposición). Preparado a partir de (4-metil-piperazida) del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico análogamente al Ejemplo 1.

15

Ejemplo 16: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-morfolino-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 130-130,5°C (con descomposición). Preparado a partir de morfolida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 17: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-camfidino-etanol.

Punto de fusión del bromhidrato: 207,5-208°C (con descomposición). Preparado a partir de camfidida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogamente al Ejemplo 1.

25



Ejemplo 18: 1-(4-amino-3-bromo-5-cloro-fenil)-2-dietilamino-etanol.

Preparado a partir de dietilamida del ácido 4-amino-3-bromo-5-cloro-fenil-glioxílico análogamente al -
5 Ejemplo 1. Punto de fusión del clorhidrato: 184-186°C.

Ejemplo 19: 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-(N-metil-etilamino)-etanol.

Punto de fusión del diclorhidrato: 118-121°C -
(con descomposición). Preparado a partir de N-metil-etila
10 mida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glioxílico análogo
gamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 20: 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-dimetilamino-etanol.

Punto de fusión del clorhidrato: 196-198°C (con
15 descomposición). Preparado a partir de dimetilamida del -
ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glioxílico análogamente -
al Ejemplo 2.

Esta solicitud que corresponde a la presentada
en la República Federal Alemana, el 15 de Marzo de 1.968,
20 Nº P 16 68 982.0, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

25

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

30

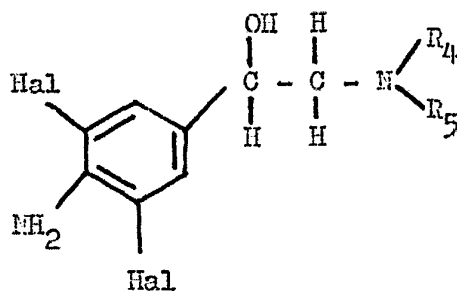
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-



tente principal nº 345.819, solicitada el 6 de Octubre de 1.967 por: "Un procedimiento para la obtención de nuevas amino-dihalógeno-feniletilaminas" de la fórmula general

II

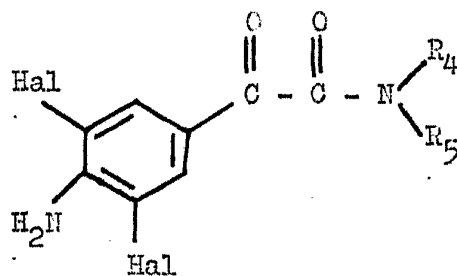
5



10

en la que los radicales Hal, que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de bromo o de cloro, y R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo inferior de cadena recta o ramificada, radicales alquenilo, alquinilo, hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo o adamantilo o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametenimino o camfidino eventualmente sustituido por radicales alcohilo inferior, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizadas porque se reduce una amida de ácido fenilglicólico de la fórmula III

25



30

14 MA



5 en la que los radicales Hal, R₄ y R₅ poseen los significados indicados inicialmente, con un hidruro de metal alcalino complejo y, en caso deseado, se transforma a los compuestos obtenidos, con ácidos orgánicos o inorgánicos, según métodos conocidos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reducción se realiza con hidruro de aluminio y litio en un disolvente inerte anhidro.

10 3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 345.819, solicitada el 6 de Octubre de 1.967 por: "Un procedimiento para la obtención de nuevas amino-dihalogenofenil-etilaminas".

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

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

Madrid, 14 MAR. 1969

Alberto de Elzaburu
Por Poder.