


P.- 40.885

Case 5/387 I

364810

14 MAR. 1969

Memoria descriptiva

14		SECCION TECNICA
		CLASIFICACION I. P. G.
		Clase C 07
		SUBCLASE C

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

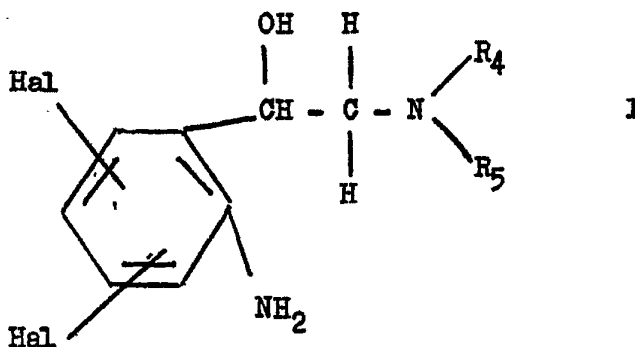
con domicilio en Biberach en der Riss, República Federal
Alemana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
PRINCIPAL Nº 345.820", solicitada el 6 de octubre
de 1.967, por: "Un procedimiento para la obtención
de nuevas amino-dihalogeno-feniletilaminas" (Clase
Internacional C07c)



En la solicitud de Patente española número --
345.820 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-gli-
cólico mediante hidruros de metal alcalino complejos.

15

En la fórmula general I anterior, los radica-
les Hal, que pueden ser iguales o distintos, significan -
átomos de bromo o de cloro en cualquier posición del ani-
llo bencénico, y R₄ y R₅, que pueden ser iguales o distin-
tos, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo -
inferior de cadena recta o ramificada, radicales alqueni-
lo, alquinilo, hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcohi-
laminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo, bencilo o adaman-
ti-
lo o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pi-
rrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametil-
nimino o camfidino eventualmente sustituido por radicales
alcohilo inferior.

20

25

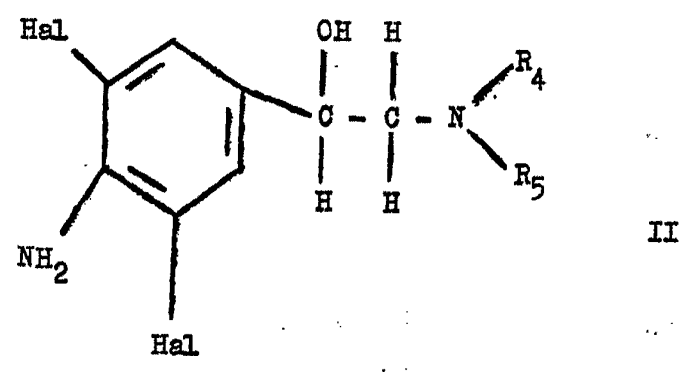
30



Se ha encontrado ahora que, según el mismo procedimiento, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general II

5

10



15

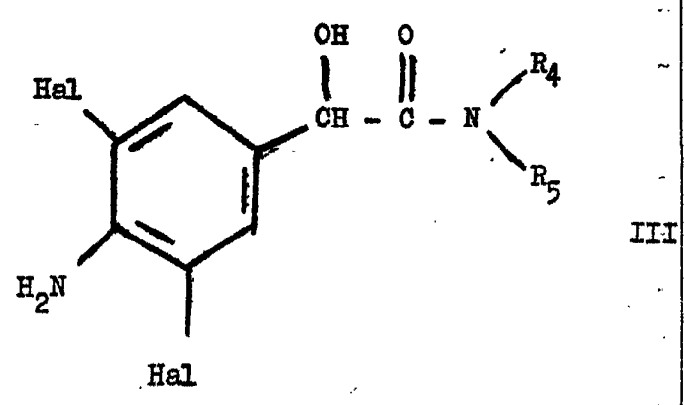
en la que los radicales Hal, R₄ y R₅ están definidos como inicialmente, también de la siguiente manera:

Reducción de compuestos de la fórmula general

III

20

25



30

en la que los radicales Hal, R₄ y R₅ poseen los significa



dos indicados inicialmente, con hidruros de metal alcali-
no complejos, por ejemplo hidruro de aluminio y litio, -
en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo éter dietíli-
co.

5 Se obtienen las sustancias de partida de la -
fórmula general III por ejemplo, por reducción de los co-
rrespondientes derivados de ácido fenilglicólico con bo-
rohidruro de sodio.

10 Según el método precedentemente citado se --
pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos de
partida:

Dietilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fe-
nil-glicólico, p. de f. 151,5-153# C.

15 Ter-butilamida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-
fenil-glicólico, p. de f. 182-186# C.

Los compuestos obtenidos pueden ser transfor-
mados en sus sales por adición de ácido fisiológicamente
compatibles con cualesquiera ácidos orgánicos o inorgáni-
cos, por ejemplo por reacción con una solución alcohólica
20 del correspondiente ácido.

En calidad de ácidos se han mostrado apropia-
dos por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-
do sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítri-
co, ácido tartárico, ácido maleico o ácido fumárico. Las
25 sales obtenidas son solubles en agua; se pueden preparar
sales con un equivalente, con dos equivalentes o, caso de
que en la molécula estén presentes tres radicales básii-
cos, también con tres equivalentes del ácido correspon- -
diente.

30 Los compuestos preparados de acuerdo con el -



invento, así como sus sales, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Además de una acción sobre la circulación, muestran especialmente una pronunciada actividad analgésica, broncolítica, sedante, antipirética, antiflogística y antitusiva, predominando, según los sustituyentes presentes, 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-dimetilamino-etanol.

5,3 g de dimetilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico son mezclados en 100 cm³ de éter absoluto con 1,2 g de hidruro de aluminio y litio, y son puestos a ebullición a reflujo, durante 2 horas, bajo agitación. A continuación se descompone el hidruro de aluminio y litio en exceso con acetato de etilo, con agua y con lejía de sosa 2 N, se separa la fase orgánica y se lava el residuo inorgánico con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas son secadas, son concentradas y el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo. Se disuelve la base cruda en un poco de etanol absoluto y se neutraliza con ácido clorhídrico etanólico. Después de añadir algo de éter cristaliza el clorhidrato de 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-dimetilamino-etanol.

Recristalización a partir de etanol absoluto.
Punto de fusión : 178 - 178,5° C (con descomposición).

Ejemplo 2.- 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-2-

dietilamino-etanol.

Punto de fusión del clorhidrato : 198-199° C
(con descomposición). Preparado a partir de dietilamida
del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico análogamen-
te al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del clorhidrato : 174-175,5° C
(con descomposición). Preparado a partir de ter-butila-
mida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glicólico análo-
gamente al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del clorhidrato : 141-143° C
(con descomposición). Preparado a partir de etilamida --
del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glicólico análogamen-
te al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del clorhidrato : 181-184° C
(con descomposición). Preparado a partir de alilamida --
del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glicólico análogamen-
te al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del clorhidrato : 115-117° C -



(con descomposición). Preparado a partir de 3-metoxipropilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogamente al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión : 120-122° C. Preparado a partir de 2-dietilamino-etilamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogamente al Ejemplo 1.

10

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

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

15

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

Punto de fusión : 154-158° C. Preparado a partir de N-metil-anilida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glicólico análogamente al Ejemplo 1.

20

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

Punto de fusión del clorhidrato : 181-181,5° C (con descomposición). Preparado a partir de bencilamida del ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenil-glicólico análogamente al Ejemplo 1.

30



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

5 Punto de fusión del clorhidrato : 210-210,5^o C (con descomposición). Preparado a partir de adamatila-
mida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico análo-
gamente al Ejemplo 1.

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

10 Punto de fusión del clorhidrato : 167-168^o C.
(con descomposición). Preparado a partir de pirrolidida
del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico análogo-
te al Ejemplo 1.

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

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

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

25 Punto de fusión del clorhidrato : 190-191^o C
(con descomposición). Preparado a partir de hexametileni-
mida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análoga-
mente al Ejemplo 1.

30 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 descomposi- -
ción). Preparado a partir de (4-metil-piperazida) del --
ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogamente al
5 Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del diclorhidrato : 130-130,5
10 °C (con descomposición). Preparado a partir de morfoli-
da del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico análoga-
mente al Ejemplo 1.

Ejemplo 17.- 1-(4-amino-3,5-dibromo-fenil)-
15 2-camfidino-etanol.

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

20

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

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

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

Punto de fusión del diclorhidrato : 118-121°
30 C (Con descomposición). Preparado a partir de N-metileti



lamida del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenilglicólico análogo
ganente al Ejemplo 1.

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

Punto de fusión del clorhidrato : 196-198° C
(con descomposición). Preparado a partir de dimetilamida
del ácido 4-amino-3,5-dibromo-fenil-glicólico análogamen-
te al Ejemplo 1.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada
en la República Federal Alemana, el 15 de marzo de 1.968,
bajo el número P 16 68 982.0, se acoge a los beneficios -
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

15

20

- 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

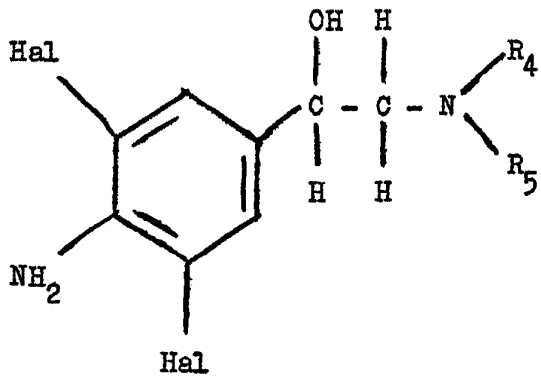


14 MAR

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal número 345.820, 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



II

15

en la que los radicales Hal, que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de bromo o de cloro, y R₄ y R₅, 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, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexametenimino o canfidino eventualmente sustituido por radicales alcohilo inferior, así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizados porque se reduce una amida de ácido fenil-glicólico de fórmula - III

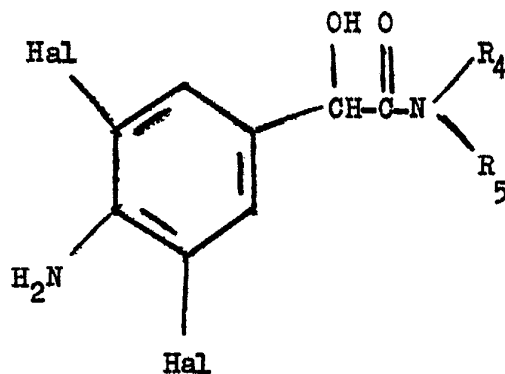
20

25

30



1969



15

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

20

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

25

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N° 345,820, solicitada el 6 de octubre de 1.967, por: "Un procedimiento para la obtención de nuevas amino-dihalógeno-feniletilaminas".

30

14 MAR 1969

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

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

5

Madrid, 14 MAR. 1969

P.A.

10

Alberto de Lisaburu
Por Poder *Alta*

15

20

25

30