

374151

P. 43.333  
Case 5/430 I

374151

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	e b

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

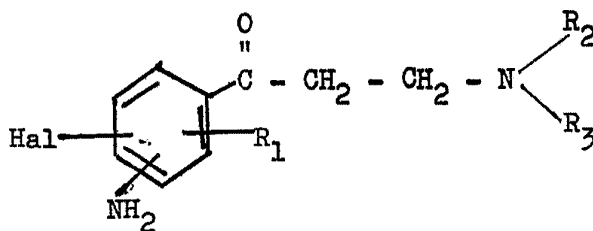
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMINO-  
PROPIOFENONAS" (Clase Internacional C07c)

26/11/69



En la memoria de patente de la República Federal  
Alemana (número P 16 18 010.2) así como en la memoria de  
patente de la República Federal Alemana (número P 16 68  
979.5) se describen, entre otras cosas, procedimientos  
5 para la preparación de nuevas aminocetonas de la fórmula

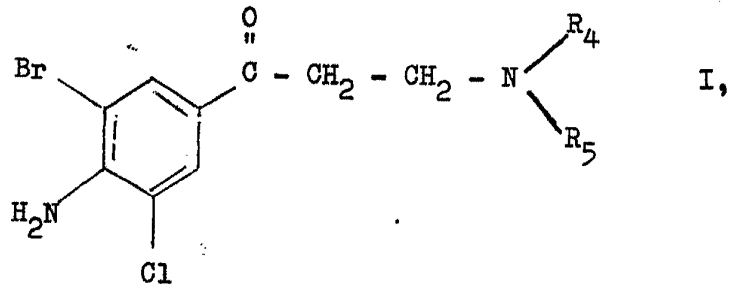


en la que Hal significa un átomo de cloro o de bromo,  $R_1$   
significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo,  $R_2$  y  $R_3$ ,  
que pueden ser iguales o distintos, significan átomos de  
15 hidrógeno, radicales alcohilo de cadena recta o ramifica-  
da, radicales alquenilo, alquinilo, hidroxialcohilo, alco-  
xialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, fenilo,  
bencilo o adamantilo o juntamente con el átomo de nitróge-  
no, significan un anillo pirrolidino, piperidino, hexame-  
20 tilenimino, piperazino, morfolino o camfidino eventualmen-  
te sustituido por radicales alcohilo inferior o por radi-  
cales fenilo, así como sus sales por adición de ácido fi-  
siológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgá-  
nicos, a las cuales, además de una acción antiflogística  
25 y circulatoria, corresponde especialmente una acción sedan-  
te, analgésica y/o antipirética.

Se ha comprobado ahora que, de acuerdo con los  
mismos procedimientos, se pueden preparar las aminopropio-  
fenonas de la fórmula I hasta ahora no descritas.

30

26/11/69

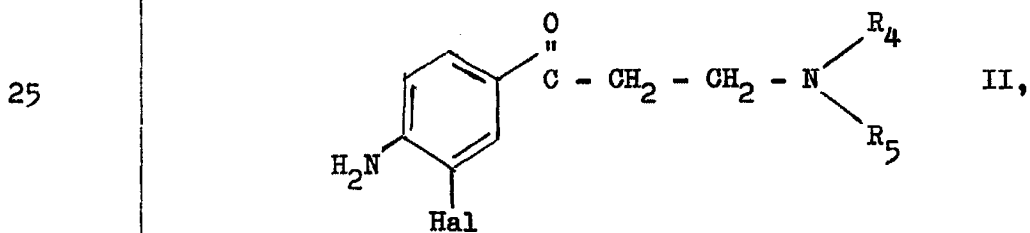


5 en la que  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo con 3 ó 4 átomos de carbono, y  $R_5$  significa un radical alcoholo con 3 ó 4 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula I tienen las mismas valiosas propiedades farmacéuticas que las aminocetonas descritas en las patentes más antiguas precedentemente citadas de la misma solicitante, y son superiores a estas en lo que se refiere a su acción sedante y/o analgésica.

15 El presente invento concierne por lo tanto a las nuevas aminopropiofenonas de la fórmula I, a sus sales, así como a un procedimiento para su preparación. Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Por monobromación o monocloración de amino-propiofenonas de la fórmula II



25 en la que  $R_4$  y  $R_5$  son como se han definido anteriormente y Hal representa un átomo de cloro o de bromo.

30

26/11/69

- 3 -

374151



La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente en ácido al 50-100%, eventualmente con adición de alcohol y convenientemente a temperaturas entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ . Por cada mol del compuesto de la fórmula II, el cual puede ser empleado en forma de base o también en forma de sal, preferiblemente en forma de monoclorhidrato o diclorhidrato, se utiliza convenientemente 1 mol de un agente de halogenación. La sal de hidrácido halogenado del compuesto halogenado resultante en la reacción puede ser aislada directamente tal como está, pero también puede ser transformada en la base, y ésta puede ser convertida en caso deseado en otras sales fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula II utilizados como sustancias de partida se obtienen según procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo por reacción de las halogenoalcoholcetonas correspondientemente sustituidas con aminas.

Los compuestos obtenidos pueden ser transformados, eventualmente pasando por sus bases, caso de que resulten en forma de sus sales por adición de ácido, con cualesquiera ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, por ejemplo por reacción con una solución alcohólica del ácido en cuestión. En calidad de 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 uno o con dos equivalentes del ácido en cuestión. Las sales obtenidas son solubles en agua,



La acción analgésica y reductora de la temperatura de A = clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-butilamino-propiofenona y de B = clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-isobutilamino-propiofenona fué ensayada en comparación con la de C = dimetilamino-fenildimetilpirazolona, y la acción sedante de D = clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-dipropilamino y de E = clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-propilamino-propiofenona fué ensayada en comparación con la de F = 2-metil-3-ortotolil-4 (3H)-quinazolona.

1) Acción analgésica. La acción analgésica en el ratón fué determinada de acuerdo con el método de la placa caliente de Chen y Beckmann (Science 113, 631 (1951)): Se mide para diferentes dosis el tiempo de reacción, es decir el tiempo entre la colocación de los animales sobre una placa de vidrio caliente a 54°C y el lamido de la pata delantera. Por cada dosis se emplearon grupos de 10 ratones cada uno. Los animales que después de la colocación no reaccionaron en el espacio de 40 segundos, fueron designados como analgésicos. A partir de la curva de dosis-acción se determinó gráficamente la DE<sub>50</sub>, la dosis con la cual 50% de los animales eran analgésicos.

Sustancia	Número de dosis	DE <sub>50</sub> mg/kg	DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub> absoluta	relativa
A	50	11,0 p.o.	56	16
A	60	7,6 i.p.		
B	50	18,0 p.o.	35	10
B	50	15,8 i.p.		
C	30	460,0 p.o.	3,5	1
C	50	76,0 i.p.		

26/11/69

- 5 -

374151



2). Acción reductora de la temperatura. La reducción máxima de temperatura fué medida rectalmente después de administración oral de 100 mg/kg de cada una de las sustancias a ensayar en ratas despiertas normotermas:

5	Sustancia	Número de los animales	Reducción de temperatura máxima en °C.
	A	6	8,1
	B	6	5,6
	C	6	2,6

10 3). Acción sedante. Ayudándose del método de Dews (Brit. J. Pharmacol. 8, 46 (1953)) se determinó la acción sedante en el ratón como una acción inhibidora de la motilidad espontánea.

15 Para cada dosis de la sustancia a investigar se iluminó desde arriba cada vez un grupo de 5 ratones en un cilindro con fondo de vidrio, por debajo del cual están colocadas 10 fotocélulas. Las interrupciones de luz causadas por los animales en movimiento fueron registradas durante 15 minutos en relevadores contadores. La administración de sustancia tuvo lugar oralmente 30 minutos antes

20 del comienzo de la medición. Los valores encontrados fueron indicados en porcentaje de los valores de un grupo testigo, que solo había recibido oralmente el agente de suspensión (tilosa al 1%).

25 La  $DE_{50}$  es la dosis con la cual la motilidad de los animales de ensayo es disminuída a 50% de los animales testigo, y fué determinada gráficamente.

30

26/11/69

374151



Sustancia	Dosis mg/kg	Número de animales	Motilidad en % frente a animales testigo.	DE <sub>50</sub> mg/kg	DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>		
					absoluta	relativa	
5	D	1,56	5	82	14		
	D	3,12	5	91			
	D	6,25	5	44		37,85	2,38
	D	12,5	5	66			
	D	25,0	5	50			
10	E	3,12	5	75			
	E	6,25	5	54	9	59,89	3,77
	E	12,5	5	48			
	E	25,0	5	15			
15	F	25,0	10	70,3			
	F	50,0	10	50,5	48	15,9	1
	F	100,0	10	27,6			

4). Toxicidad aguda.

En ratones se determinó la toxicidad aguda de las sustancias A, B y C después de administración oral e intraperitoneal (tiempo de observación 14 días) y la de las sustancias D, E y F después de administración oral (tiempo de observación 7 días). La DL<sub>50</sub> fué determinada gráficamente y el límite de confianza de 95% fué determinado de acuerdo con J. Litchfield y F. Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap. 26, 99 (1949)).

374151



Sustancia	DL <sub>50</sub>	(Límite de confianza de 95%) mg/kg
A	615	538 - 700 p.o.
A	123	106 - 143 i.p.
B	620	539 - 713 p.o.
5 B	254	225 - 286 i.p.
C	1.350	1.240 - 1.470 p.o.
D	270	254 - 286 i.p.
D	530	434 - 647 p.o.
E	539	476 - 609 p.o.
10 F	765	567 - 1.033 p.o.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

15 Ejemplo 1. 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-dipropilamino-propiofenona.

1 g de 4-amino-3-cloro-beta-dipropilamino-propiofenona es disuelto en 5,4 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y 5,4 cm<sup>3</sup> de agua y es mezclado con una solución de 0,8 g de bromo en 5,4 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. Después de 10 minutos, se destruye el bromo en exceso por adición de sulfito de sodio, se alcaliniza la solución, se extrae por agitación con cloroformo, se seca, se filtra sobre carbón activo y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo es disuelto en la menor cantidad posible de isopropanol y a partir de esto se precipita, con ácido clorhídrico isopropanólico, el clorhidrato de 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-dipropilamino-propiofenona de punto de fusión 157-158°C.

25 Ejemplo 2. 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-dipropilamino-propiofenona.

30 3,63 g de clorhidrato de 4-amino-3-bromo-beta-



-dipropilamino-propiofenona son disueltos en 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y 20 cm<sup>3</sup> de agua y son mezclados a 0°C en el espacio de media hora con una solución de 0,71 g de cloro en 20 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial. Después de otros 5 15 minutos más, se mezcla con una cantidad de bisulfito de sodio tal que ya no se puede detectar nada de cloro activo. El tratamiento tiene lugar análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión del clorhidrato: 157-158°C.

10 Ejemplo 3: 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-propilamino-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 204-205°C.

Preparado por bromación de 4-amino-3-cloro-beta-propilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 1, o por cloración de 4-amino-3-bromo-beta-propilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 2. 15

Ejemplo 4: 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-butilamino-propiofenona.

Punto de fusión del clorhidrato: 184-186°C. Preparado por bromación de 4-amino-3-cloro-beta-butilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 1, o por cloración de 4-amino-3-bromo-beta-butilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 2. 20

Ejemplo 5. 4-amino-3-bromo-5-cloro-beta-isobutilamino-propiofenona.

25 Punto de fusión del clorhidrato: 193-195°C.

Preparado por bromación de 4-amino-3-cloro-beta-isobutilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 1, o por cloración de 4-amino-3-bromo-beta-isobutilamino-propiofenona análogamente al Ejemplo 2.

30 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser



incorporados de acuerdo con métodos usuales en formas de empleo farmacéuticas usuales. La dosis individual media de sustancia activa es en este caso de 10 a 80 mg, preferiblemente de 20 a 40 mg.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Dinamarca, el 4 de Marzo de 1.969, bajo el Nº 1209/69, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

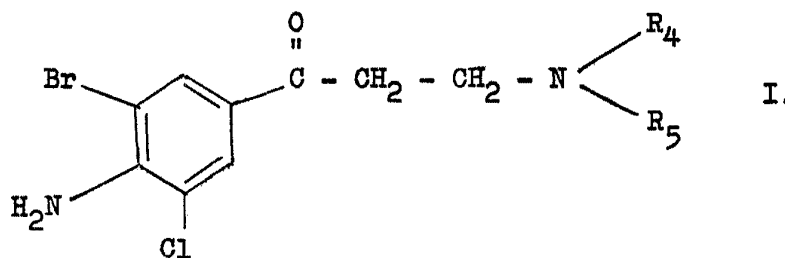
#### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1. Procedimiento para la preparación de nuevas amino-propiofanonas de la fórmula I,

20



25

en la que  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo con 3 ó 4 átomos de carbono, y  $R_5$  significa un radical alcohilo con 3 ó 4 átomos de carbono, así como sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se monobroma o monoclora una amino-propiofenona o sus sales de

30





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

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

2 DIC. 1969

P.A.

Alberio de Alburquerque  
Por Poder

10

15

20

25

374151

30

JQ

26/11/69