

P. 376793

E 2635/DA

376793

Memoria descriptiva

21 FEB



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>D</u>

A61
K

para solicitar 2º CERTIFICADO DE ADICION EN ESPAÑA por -- años

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad / de nacionalidad sociedad anónima francesa

con domicilio en 32, rue Herni Regnault, Courbevoie (Altos del Sena), Francia

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 348.061, expedida el 17 de Octubre de 1.968, por "Procedimiento de preparación de nuevas amidas sustituidas en el nitrógeno y sus aminas correspondientes"
(Clase Internacional C07c, C07d)

=====

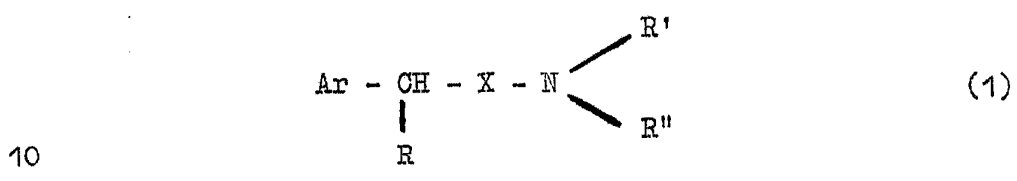
6.2.70.

21
21 FEB 1970



La patente principal tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevas amidas sustituidas en el nitrógeno, y de sus aminas correspondientes.

De modo más preciso, la patente principal describe la preparación de una familia de compuestos que responden a la fórmula general



en la cual:

Ar representa bien un átomo de hidrógeno, bien un núcleo aromático tal como fenilo, alfa-naftilo, beta-naftilo, eventualmente monosustituído o polisustituído por grupos de pequeño peso molecular, por ejemplo amino, nitro, cloro, alcoxi de bajo peso molecular, bien un núcleo heterocíclico tal como tienilo, furilo, quinoleílo, bencimidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo;

R representa una cadena alifática saturada o no, lineal o ramificada que comprende de 1 a 5 átomos de carbono y que puede llevar un grupo funcional tal como por ejemplo grupos etoxi, dimetilamino o hidroxilo;

R' y R'' representan hidrógeno o una cadena alifática que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, pudiendo formar R' y R'' con el nitrógeno un heterociclo tal como piperidino, morfolino o pirrolidino; y

X representa bien un enlace carbonilo -CO-, bien un puente metileno -CH₂-, en cuyo caso Ar puede representar un radical cicloalifático tal como ciclohexilo

30
6.2.70.

376793

21 FEB 1951

o ciclopentilo.

El presente certificado de adición tiene como objeto el procedimiento de preparación de nuevos compuestos que responden a la fórmula general (1) cuando

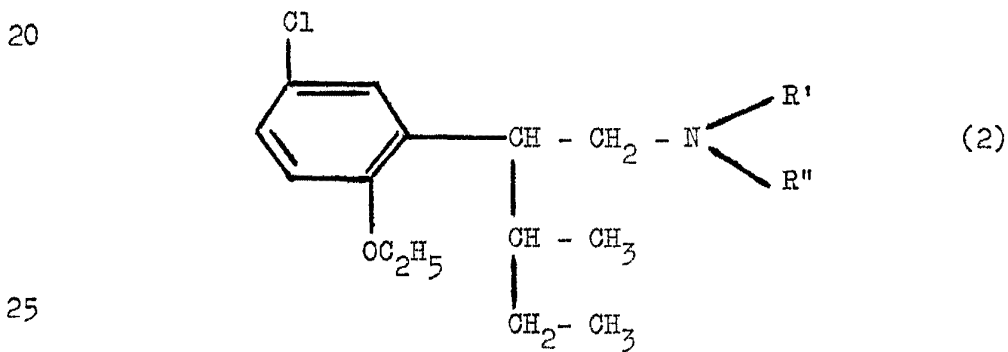
5 Ar representa un núcleo etoxi-2 cloro-5 fenilo;

R representa una cadena butilo secundario;

10 R' y R'' son idénticos y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior que comprende 2 ó 3 átomos de carbono o también R' y R'' pertenecen, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, a un radical heterocíclico tal como pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, morfolino, metil-4 piperazino; y

X representa un puente metileno.

15 De modo más preciso, los compuestos preparados según el certificado de adición son \int N-amino (sustituido o no) \int -1 metil-3 (etoxi-2' cloro-5') fenil-2 pentanos de fórmula



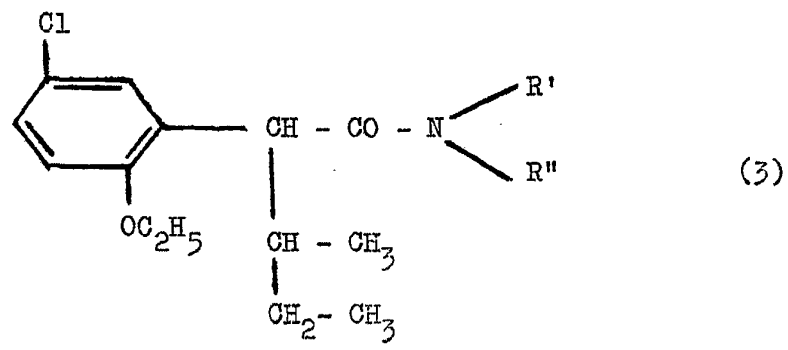
en la cual R' y R'' tienen los significados antes mencionados.

30 El procedimiento de obtención de los derivados de fórmula (2) consiste en reducir, por acción del hi
6.2.70.

21 FEB 1968

druro doble de litio y de aluminio $AlLiH_4$, en éter anhi-
dro o en tetrahidrofurano, las amidas de fórmula

5



10

en la cual R' y R'' tienen el mismo significado que en la
fórmula (2).

El modo de trabajo, aplicable en cada caso, es
el siguiente:

15

En un reactor de 500 ml provisto de un agita-
dor, de un embudo de introducción por goteo y de un refri-
gerante de reflujo, se introducen 150 ml de éter anhidro
y después 0,1 moles de $AlLiH_4$ (3,8 g). A la suspensión
agitada de $AlLiH_4$ se añade entonces, gota a gota, de ma-
nera que se obtiene un reflujo de éter, la solución de
0,1 moles de amida de fórmula (3) en 50 a 55 ml de éter
anhidro. La mezcla de reacción es mantenida durante 4 ho-
ras a reflujo una vez terminada la adición de amida de
fórmula (3), y luego es hidrolizada después de enfriamien-
to por adiciones sucesivas y cuidadosas de 4 ml de agua,
3 ml de sosa al 20% y 14 ml de agua. Se filtra el preci-
pitado granulado obtenido, se lava sobre filtro con éter.
Se concentra el filtrado, se acidifica con HCl 4 N, se se-
para la fase acuosa, se alcaliniza con NaOH 4 N y se ex-
trae con éter. Se seca y se evapora. El residuo oleoso ob

30

6.2.70.

376793

21 FEB 1954

tenido es purificado por destilación bajo presión reducida.

La base así obtenida, puesta en solución en etanol o en acetato de etilo, es transformada en monoclorhidrato o diclorhidrato por borboteo de HCl gaseoso. El monoclorhidrato o diclorhidrato cristalizado es filtrado con succión y después es lavado, secado y eventualmente recristalizado.

Los compuestos siguientes, citados a título de ejemplos no limitativos, han sido preparados según este modo de trabajo.

EJEMPLO 1. Metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentilamina.

Punto de ebullición: 121-123°C bajo 0,2 mm de Hg. Rendimiento: 50%.

Clorhidrato: Punto de fusión: 150°C.

Fórmula empírica: $C_{14}H_{23}Cl_2NO$

	C	H	N
Calculado :	57,53	7,93	4,79
Encontrado:	57,68	8,02	4,94

EJEMPLO 2. Dietilamino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

Punto de ebullición: 136°C bajo 0,1 mm de Hg. Rendimiento: 30%.

Clorhidrato: Punto de fusión: 101°C;

Fórmula empírica: $C_{18}H_{31}Cl_2NO$.

	C	H	N
Calculado:	62,06	8,97	4,02
Encontrado:	62,09	9,12	4,21

EJEMPLO 3: Dipropilamino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

30
6.2.70.

376793

21 FEB



Punto de ebullición: 155°C bajo 0,5 mm de Hg. Rendimiento: 30%.

Clorhidrato: Punto de fusión: 110°C.

Fórmula empírica: $C_{20}H_{33}Cl_2NO$

5		C	H	N
	Calculado:	63,81	9,37	3,72
	Encontrado:	64,02	9,54	3,92

EJEMPLO 4: Diisopropilamino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

10 Punto de ebullición: 136-138°C bajo 0,2 mm de Hg. Rendimiento: 35%.

Clorhidrato: Punto de fusión: 169°C.

Fórmula empírica: $C_{20}H_{33}Cl_2NO$.

15		C	H	N
	Calculado:	63,81	9,37	3,72
	Encontrado:	64,01	9,27	3,89

EJEMPLO 5. Pirrolidino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') -fenil-2 pentano.

20 Punto de ebullición: 138°C bajo 0,02 mm de Hg. Rendimiento: 50%.

Clorhidrato: Punto de fusión: 136°C.

Fórmula empírica: $C_{18}H_{29}Cl_2NO$

25		C	H	N
	Calculado:	62,42	8,44	4,04
	Encontrado:	62,43	8,52	4,22

EJEMPLO 6. Piperidino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

Punto de ebullición: 145°C bajo 0,02 mm de Hg. Rendimiento: 65%

Clorhidrato: Punto de fusión: 140°C.

6.2.70.

376793

21 FEB 1953

Fórmula empírica: $C_{19}H_{31}Cl_2N_2O$

	C	H	N
Calculado:	63,32	8,67	3,89
Encontrado:	63,15	8,76	4,03

5 EJEMPLO 7. Hexametenimino-1-metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

Punto de ebullición: 165°C bajo 0,05 mm de Hg. Rendimiento: 50%

Clorhidrato: Punto de fusión: 134-136°C.

10 Fórmula empírica: $C_{20}H_{33}Cl_2N_2O$

	C	H	N
Calculado:	64,16	8,88	3,74
Encontrado:	64,15	8,80	3,87

15 EJEMPLO 8. (Metil-N' piperazino-N)-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

Punto de ebullición: 150°C bajo 0,02 mm de Hg. Rendimiento: 65%

Diclorhidrato: Punto de fusión: 150°C con descomposición.

Fórmula empírica: $C_{19}H_{33}Cl_2N_2O$

	C	H	N
Calculado:	55,41	8,08	6,80
Encontrado:	55,60	7,85	6,80

20 EJEMPLO 9. Morfolino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2 pentano.

25 Punto de ebullición: 155°C bajo 0,2 mm de Hg. Rendimiento: 60%

Clorhidrato: Punto de fusión: 145°C.

Fórmula empírica: $C_{18}H_{29}Cl_2N_2O$

376793

6.2.70.

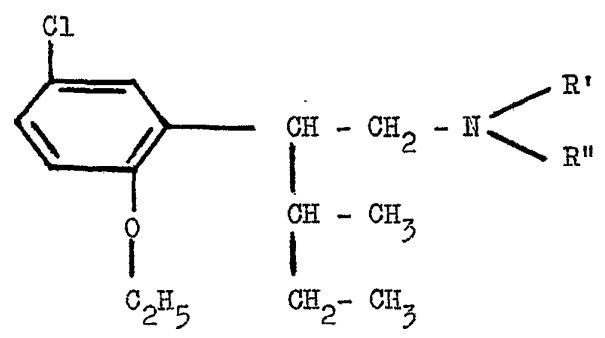


	C	H	N
Calculado:	59,66	8,07	3,87
Encontrado:	59,59	8,11	3,99


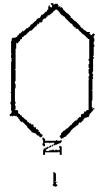
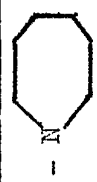


Las nuevas aminas han sido estudiadas en el animal de laboratorio y han manifestado propiedades diuréticas, hipotensoras y espasmolíticas.

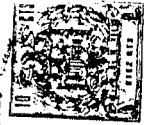
1.- PROPIEDADES DIURETICAS. La diuresis ha sido estudiada en la rata. Los animales son colocados en jaulas de metabolismo. La orina emitida es recogida y medida cada dos horas durante 6 horas. La eliminación de los iones sodio, potasio y cloro es igualmente valorada. Los productos son administrados por vía oral. Animales testigo permiten estimar la diuresis normal.

Los resultados más satisfactorios están expresados en la tabla siguiente:



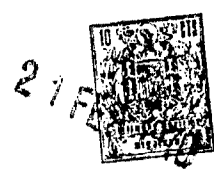
376793

	Sal	Dosis media activa en mc/kg	Aumento de la eliminación			
			agua	Cl ⁻	Na ⁺	I ⁺
$\begin{matrix} R' \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R'' \end{matrix}$						
- NH ₂	HCl	12,5	50 %	50 %	100 %	20 %
$\begin{matrix} & CH_3 & \\ & & \\ CH & & CH \\ / & & \backslash \\ -N & & CH \\ \backslash & & / \\ & CH_3 & \\ & & \\ & CH_3 & \\ & & \\ & CH_3 & \end{matrix}$	HCl	3,5	100 %	100 %	160 %	35 %
	HCl	6,5	100 %	170 %	300 %	5 %
	HCl	6,5	100 %	100 %	100 %	20 %
	HCl	12,5	100 %	130 %	150 %	10 %
	2 HCl	25	70 %	65 %	30 %	15 %
	HCl	12,5	160 %	140 %	200 %	20 %



6.2.70.

376793



El aumento de la diuresis es particularmente importante en el curso de las cuatro primeras horas después de la administración del producto.

5 2.- PROPIEDADES HIPOTENSORAS. Esta acción ha sido observada en el gato anestesiado. Los productos son administrados por vía intravenosa. Las hipotensiones son del orden de 30%. El tiempo de recuperación de la presión arterial inicial es de 5 minutos aproximadamente.

10 3.- PROPIEDADES ESPASMOLITICAS. Los productos estudiados presentan una actividad espasmolítica de tipo atropínico. Esta acción ha sido estudiada sobre el duodeno aislado de rata.

15 TOXICIDAD. La toxicidad de las nuevas aminas es del orden de 15 a 30 mg/kg, por vía intravenosa. El producto más activo sobre la diuresis, a saber el clorhidrato de diisopropilamino-1 metil-3 (cloro-5' etoxi-2') fenil-2-pentano es el menos tóxico de los productos citados.

20 Por razón de sus interesantes propiedades y de su pequeña toxicidad, las nuevas aminas serán utilizadas ventajosamente en terapéutica humana, en particular para combatir las perturbaciones de la circulación sanguínea.

25 Serán administradas al hombre a razón de 5 a 25 mg peroralmente.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 28 de Marzo de 1.969, bajo el número 6909226, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

6.2.70.

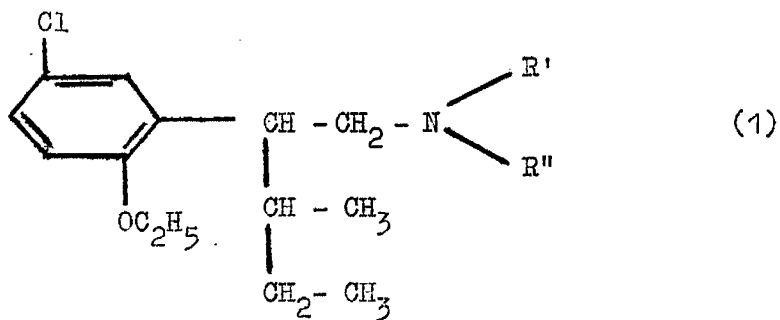
376793



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de 2º Certificado de Adición en España, son los siguientes:

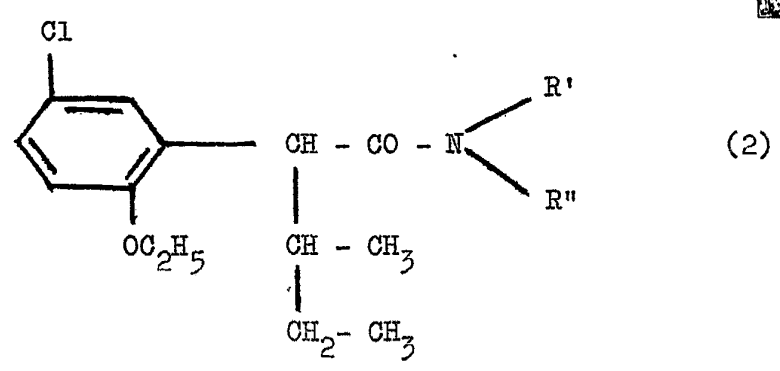
- 5 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 348.061, expedida el 17 de Octubre de 1.968 por: "Procedimiento de preparación de nuevas amidas sustituidas en el nitrógeno y sus aminas correspondientes" de fórmula general:



- 10 en la cual R' y R'' son idénticos y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior que comprende 2 ó 3 átomos de carbono o también R' y R'' pertenecen, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, a un radical heterocíclico, que consisten en reducir por acción del hidruro doble de litio y de aluminio $AlLiH_4$, en éter anhidro o en tetrahidrofurano, las amidas de fórmula
- 15

6.2.70.

376793



en la cual R' y R'' tienen los mismos significados que en la fórmula (1).

2.- Mejoras según la reivindicación 1, que consisten en utilizar, como amida de fórmula (2), la metil-3 (etoxi-2' cloro-5') fenil-2 pentanamida.

3.- Mejoras según la reivindicación 1, que consisten en utilizar, como amida de fórmula (2), una amida en la cual los sustituyentes R' y R'' son idénticos y representan cada uno un radical etilo, propilo o isopropilo.

4.- Mejoras según la reivindicación 1, que consisten en utilizar, como amida de fórmula (2), una amida en la cual los sustituyentes R' y R'' pertenecen, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, a un núcleo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, metil-4 piperazino, morfolino.

5.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 348.061, expedida el 17 de Octubre de 1.968, por "Procedimiento de preparación de nuevas amidas sustituidas en el nitrógeno y sus aminas correspondientes".

21
6.2.70.

376793



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.

21 FEB. 1970

Madrid,

P. A.

Alberio de Lizasoain
For Poder: *[Handwritten Signature]*

376793

G.D.S.
6.2.70.