



3 4 2 3 9 2

A 61 K 00/00

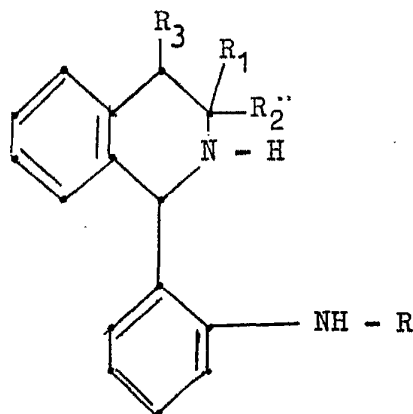
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach am der Riss (Republica Federal Alemana) por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-(2-AMINO-FENIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"

-----  
Memoria Descriptiva

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas 1-(2-amino-fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de la fórmula general





# 342392

así como de sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos.

15

En la fórmula anterior,

R representa un átomo de hidrogeno, un grupo alcoholo inferior o aralcoholo o un grupo acilo alifático, aromático o aralifático  
R<sub>1</sub> representa un grupo alcoholo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

20

R<sub>2</sub> representa un grupo alcoholo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo bencilo o, junto con R<sub>1</sub> y el átomo de carbono adyacente, un anillo cicloalifático y,

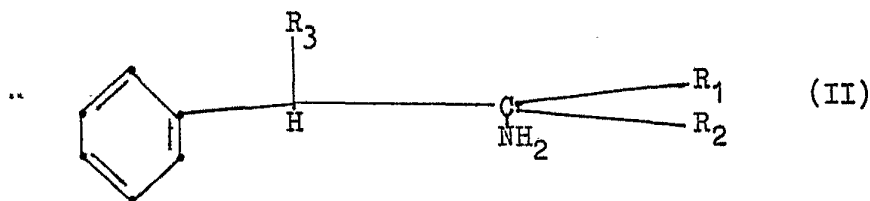
R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrogeno o un grupo metilo.

25

Los nuevos compuestos pueden obtenerse según el siguiente procedimiento:

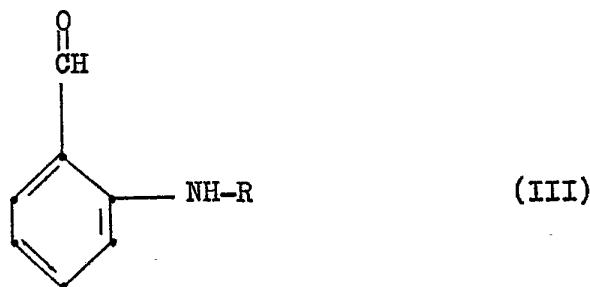
Reacción de una amina de la fórmula

30



en la que R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados antes mencionados, con un o-aminobenzaldehido de la fórmula

35



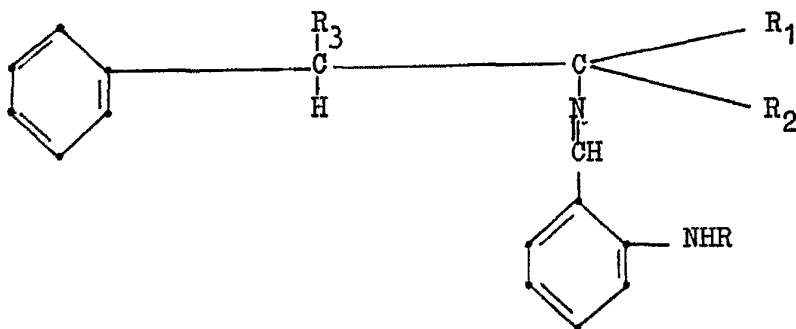
40

donde R tiene los significados antes indicados, con separación de agua y ciclación simultanea. Una forma preferida de llevar a cabo esta reacción, sin embargo consiste en:

Obtener con separación de agua, una base de Schiff de fórmula general



45



(IV)

50

en que los simbolos R a R<sub>3</sub> tienen los significados antes mencio-  
nados, y luego se lleva a cabo la cicloación por metodos usual. .  
55 Como agente de ciclación especialmente adecuado debe mencionarse el  
ácido polifosforico. Pero son también adecuados el ácido fosfori-  
co del 100% y el pentoxido de fósforo.

60

En el caso de que se desee un compuesto de fórmula I  
en la que R signifique hidrogeno, puede hacerse reaccionar prime-  
ro una amina de fórmula II con el o-nitrobenzaldehido más facil-  
mente tratable con separación de agua para obtener la correspon-  
diente base de Schiff, y luego, el nitro-compuesto puede reducir-  
se de acuerdo con métodos usuales, por ejemplo, con sulfuro sódico  
en etanol, para obtener una base de Schiff de fórmula general  
65 IV, en que R significa hidrogeno.

65

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse, si se  
desea, con ácidos inorgánicos u orgánicos, en sus sales fisiolo-  
gicamente tolerables, según métodos usuales. Como ácidos pueden  
emplearse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido  
70 fosforico, ácido succinico, ácido tartarico, ácido citrico, ácido  
maleico, o ácido fumarico.

70

Los materiales de partida de fórmula II y III se cono-  
cen ya por la bibliografía.

75

Los ejemplos A y B describen la preparación de nuevos  
materiales de partida no descritos todavía en la bibliografía.

Los nuevos compuestos y sus sales poseen valiosas pro-  
piedades farmacologicas y, en especial, muestran actividad anti-  
flogistica y antipiretica. También pueden servir como productos  
intermedios para sintesis ulteriores.



80

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar el invento sin limitarlo.

Preparación de nuevos materiales de partida:

Ejemplo A

2-nitro-benciliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina

85

45 g. (0,3 moles) de o-nitrobenzaldehido se disuelven en 150 ml. de etanol absoluto. Esta solución se trata gota a gota mientras se agita, con solución de 44,5 g (0,3 moles) de 1,1-dimetil-2-fenil-etilamina disueltos en 50 ml. de etanol absoluto. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a una temperatura de 50°. Se elimina entonces el disolvente por destilación. El residuo sólido se recristaliza en ciclohexano. El producto cristalino amarillo funde a 79°. Rendimiento 53 g.

90

Ejemplo B

2-amino-benciliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina

95

10 g. (0,036 moles) de 2-nitro-benciliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina se disuelven en 50 ml. de etanol y se calientan con agitación a 60°. A esta solución se le incorpora gota a gota una solución de 19 g. de sulfuro sódico en 10 ml. de agua y 10 ml. de etanol, subiendo la temperatura a 80°. Se continúa la agitación durante 1 hora y el producto de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte entonces sobre agua y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos cloroformicos unidos se lavan con agua, se secan y se evapora el disolvente. El residuo sólido se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 7 g. del compuesto amarillo, p. de f. 68°

100

105

Ejemplo para la preparación de

1-(2-amino-fenil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína

6 g. de 2-amino-benciliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina (p. de f. 68°) que se preparó calentando 2-nitro-benciliden-(1,1-dimetil-2-fenil)-etilamina (p. de f. 79°) con sulfuro sódico en etanol, se disuelven en 50 ml. de o-diclorobenceno y se calientan con agitación con 200 g. de ácido polifosforico durante 4

110



115

horas a 100°. El producto de reacción aun caliente se vierte sobre agua y la solución enfriada se extrae, con éter, La fase acuosa ácida se alcaliniza con solución de hidroxido sódico y se extrae con cloroformo. De la solución cloroformica seca el disolvente es eliminado por destilación y el residuo oleoso se convierte, por medio de ácido clorhídrico etérico, en el diclorhidrato. El residuo se purifica liberando la base del diclorhidrato bruto. La base se recristaliza en éter de petroleo y funde a 114°. Rendimiento 3 g.

120

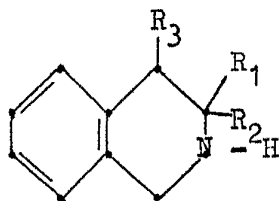
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el día 29 de Junio de 1.966, con el número T 31 483 IVd/12.p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

125

R E I V I N D I C A C I O N E S

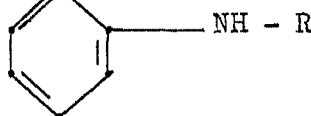
1).- Procedimiento para la obtención de nuevas 1-(2-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de la fórmula general

130



(I);

135



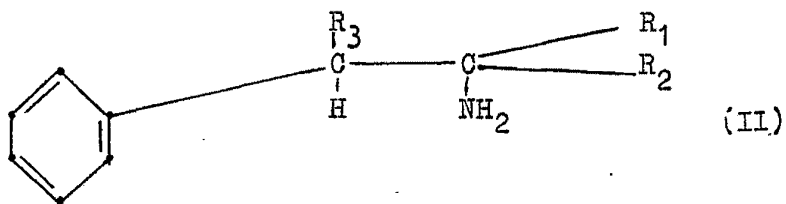
donde R representa un átomo de hidrogeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo aralcoholo, o un grupo acilo alifático, aromático o aralifático, R<sub>1</sub> representa un grupo alcoholo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo bencilo o, junto con R<sub>1</sub> y el átomo de carbono adyacente, representa un anillo cicloalifático, y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrogeno o el grupo metilo, así como de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos caracterizado por ciclarse una amina de la fórmula

140

145

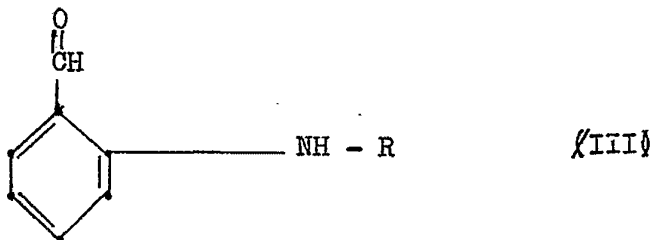


150



en que R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados antes mencionados, con un o-aminobenzaldehido de la fórmula

155



160

donde R tiene los significados, antes indicados, con separación de agua preferiblemente formando primero la correspondiente base de Schiff, y convertir los compuestos así obtenidos, si se desea, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos fisiológicamente tolerables según métodos usuales.

165

2).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 1-(2-AMINOFENIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS"

Esta Memoria consta de 6 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 27 de Junio de 1.967