

5 ENE 1970

410871



F.C. 5-2-76

Int. Cl.: C07C, D//A61K

Nº 410.871

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CORTIAL, S. A.

RESIDENCIA: 7, rue de l'Armorique.- 75 015 PARIS, Francia

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

NUEVAS IMINAS "

Prioridad: Patente francesa n.º 72 02644 del 27-1-72

410871



1

Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de productos nuevos por reacción de una amina primaria con un aldehído.

5

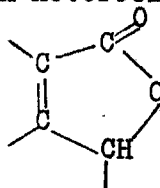
Según la invención, se ha encontrado que es posible preparar productos nuevos de fórmula:



10

donde R y R', iguales o diferentes, son núcleos fenilo o piridilo que pueden contener por lo menos un sustituyente seleccionado principalmente entre los átomos de halógeno y los radicales $-\text{NO}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOH}$ y $-\text{OCH}_2-\text{COOH}$ y Z es un di-radical imina $-\text{CH}=\text{N}-$ o amino $>\text{CH}-\text{NH}-$, en cuyo caso el radical $>\text{CH}$ de dicho radical amino está unido a un heterociclo de fórmula:

15



20

donde los dos átomos de carbono unidos por un doble enlace son dos átomos de carbono del radical R; por reacción de un aldehído de fórmula $\text{R}-\text{CHO}$ y una amina primaria de fórmula $\text{R}'-\text{NH}_2$.

25

El procedimiento de la invención se caracteriza por calentar a reflujo cantidades prácticamente equimoleculares de un aldehído de fórmula $\text{R}-\text{CHO}$ y una amina primaria de fórmula $\text{R}'\text{NH}_2$, disueltos en un disolvente conveniente, como etanol o metil-etil-cetona o en una mezcla de disolventes y precipitar por enfriamiento el producto obtenido.

30

El producto obtenido según el procedimiento descrito es recuperado por filtración y purificado por cristalización en un alcohol eventualmente acuoso hasta la obtención de un compuesto con un punto de fusión determinado y constante.

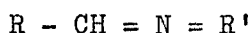
410871



1

Cuando el aldehído R-CHO no lleva sobre el carbono contiguo al que contiene el grupo aldehído un grupo ácido carboxílico, los productos de condensación obtenidos tienen una estructura imina y dichos productos, por lo tanto, pueden ser representados por la fórmula general:

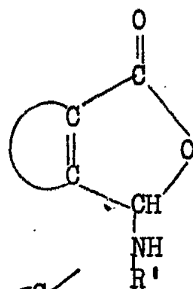
5



10

Cuando, por el contrario, el aldehído R-CHO lleva sobre un carbono contiguo al que contiene el grupo aldehído, un grupo ácido carboxílico, los productos de condensación obtenidos tienen estructura de ftalida que se puede representar por la fórmula siguiente:

15



donde el núcleo  es un núcleo R.

20

Esta invención se refiere igualmente a medicamentos que contienen dichos productos nuevos que presentan actividades anti-inflamatorias, analgésicas, hipotérmicas y antipiréticas; estos medicamentos pueden ser administrados por vía oral, rectal o percutánea.

25

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1

30

Durante 2 horas se llevan a reflujo 18 g de ácido p-formilfenoxiacético y 13,7 g de ácido antranílico en unos 150 ml de metil-etil-cetona; después de precipitar y recristalizar en etanol acuoso, se obtienen 24 g del producto de

410871

- 4 -



1 condensación.

Su punto de fusión es 200°C; el rendimiento es del 80 %.

EJEMPLO 2

5 Se llevan a reflujo durante 2 horas 15 g de ácido ftalaldehídico y 13,7 g de O-etoxianilina en unos 180 ml de acetona. Después de precipitar y recrystalizar, se obtienen 19 g de 3-(o-etoxianilin)-ftalida; su punto de fusión es de 115°C y el rendimiento es del 70 %.

EJEMPLO 3

10 Se llevan a reflujo durante 2 horas 13,7 g de ácido antranílico y 10,7 g de aldehído isonicotínico en unos 150 ml de metil-etil-cetona; después de precipitar y recrystalizar en etanol acuoso, se obtienen 18 g de ácido N-(4-piridil metilen)antranílico. Su punto de fusión es de 120°C y el rendimiento es del 80 %.

EJEMPLO 4

20 Se llevan a reflujo durante 4 horas 16,2 g de 2,6-dicloroanilina y 15 g de ácido aldehído-o-ftálico, disueltos en 120 ml de dietilcetona. Después de evaporar el disolvente y recrystalizar, se obtienen 21 g (rendimiento 70 %) de 2-(2'-6'-dicloroanilino)ftalida. Su punto de fusión es de 150°C.

25 En su mayor parte, los compuestos son polvos cristalinos cuyo punto de fusión varía entre 120 y 260°C; así se preparan según un procedimiento análogo los productos siguientes:

30 N-saliciliden-2,4,5-tricloro-anilina p.f. 136°C
N-(2'-metoxi-benciliden)-3-carboxi-anilina p.f. 260°C
N-(2'-carboximetoxi-benciliden)-2-carboxi-anilina p.f. 180°C
N-(2'-carboximetoxi-benciliden)-3-carboxi-anilina p.f. 145°C

410871

- 5 -

11 JUN 1971



1	N-(2'-carboximetoxi-benciliden)-4-carboxi-anilina	p.f. 254°C
	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-2-carboxi-anilina	p.f. 200°C
	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-3-carboxi-anilina	p.f. 240°C
	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-4-carboxi-anilina	p.f. 260°C
5	N-(picoliniliden)-3-carboxi-anilina	p.f. 207°C
	N-(picoliniliden)-para-carbetoxianilina	p.f. 130°C
	N-(nicotiniliden)-3-hidroxi-anilina	p.f. 260°C
	N-(nicotiliniden)-2-carboxi-anilina	p.f. 110°C
	2-(3'-hidroxianilino)-o-ftalida	p.f. 148°C
10	2-(2'-carboxi-anilino)-o-ftalida	p.f. 260°C
	2-(2'-carboxamido-anilino)-o-ftalida	p.f. 225°C
	2-(4'-carboxi-anilino)-o-ftalida	p.f. >260°C
	2-(3'-trifluor-anilino)-o-ftalida	p.f. 144°C
	2-(2',4'-dicloroanilino)-ftalida	p.f. 148°C
15	2-(2',6'-dicloroanilino)-ftalida	p.f. 150°C
	2-(2',6'-dimetilanilino)-ftalida	p.f. 132°C
	2-(2',4'-dimetilanilino)-ftalida	p.f. 156°C
	2-(2',4',6'-tricloroanilino)-o-ftalida	p.f. 58°C
	2-(2'-carbometoxi-anilino)-o-ftalida	p.f. 220°C
20	2-(2'-etoxianilino)-o-ftalida	p.f. 115°C
	2-(3'-etoxianilino)-o-ftalida	p.f. 118°C
	2-(4'-etoxianilino)-o-ftalida	p.f. 179°C
	2-(4'-carboxi-3'-hidroxi-anilino)-o-ftalida	p.f. 68°C
	2-(2'-metil-3'-cloro-anilino)-o-ftalida	p.f. 186°C
25	2-(2'-metil-4'-cloro-anilino)-o-ftalida	p.f. 196°C
	2-(2'-metil-5'-cloro-anilino)-o-ftalida	p.f. 168°C
	2-(2'-metil-6'-cloro-anilino)-o-ftalida	p.f. 68°C
	2-(4'-metil-3'-cloro-anilino)-o-ftalida	p.f. 191°C
	bis(2-o-ftalido)-meta-fenilendiamina	p.f. 260°C
30	2-(2'-cloro-4'-nitro-anilino)-o-ftalida	p.f. 204°C

410871

- 6 -



1 Estos productos son insolubles en agua y en tetra-
cloruro de carbono; son poco solubles en alcohol etílico, clo-
roformo, acetona y tetrahidrofurano y solubles en piridina.

5 La insolubilidad de estos productos en tetracloruro
de carbono no permite su estudio por resonancia magnética nu-
clear.

 Por el contrario, las determinaciones microanalíti-
cas han dado resultados conformes con la teoría.

10 Además, dispersados en Nujol o mezclados con bromu-
ro potásico los espectros infrarrojos hacen aparecer las ab-
sorciones características del grupo imina aromática a 6,15 μ
y del grupo carboxilo lactónico de las ftalidas a 5,7 μ .

15 Todos los compuestos así obtenidos han presentado
de forma importante actividades anti-inflamatorias, analgési-
cas y antipiréticas.

 Su estudio farmacológico y toxicológico ha dado
los resultados siguientes:

20 El estudio farmacológico se ha realizado sobre la
acción anti-inflamatoria, analgésica y antipirética de las
que se dan aquí algunos ejemplos a título no limitativo:

EJEMPLO 1

Investigación de la actividad anti-inflamatoria

25 Unas ratas que habían recibido en el bulbo planta-
rio una sustancia flogógena tal como una solución de formol
o de carragenina y a las que se administró simultáneamente
por vía oral 250 mg/kg de los productos de la invención ex-
perimentan una intensa inhibición de su edema con relación a
las que no habían ingerido producto. El mismo resultado se
30 obtiene con ratas que han recibido 400 mg/kg por vía oral de
producto según la invención 30 minutos antes de la inyección

410871

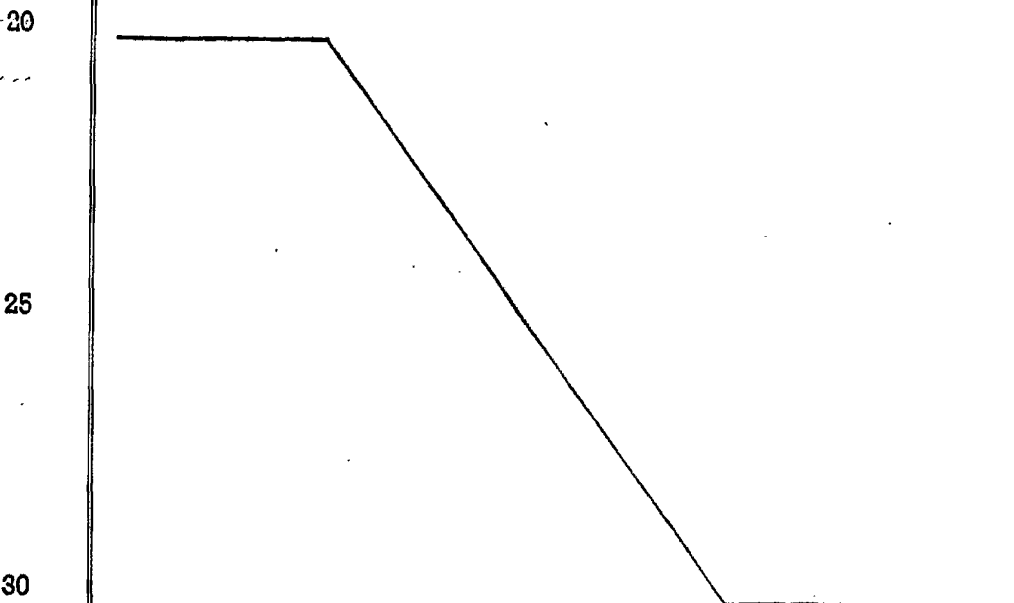


1 plantar de serotonina.

Los componentes de la invención pueden actuar igualmente cuando se ha desarrollado el edema. Así, 6 horas después de la inyección de caolín en las mismas condiciones que antes, unas ratas habiendo recibido 400 mg/kg por vía oral de producto según la invención experimentan una reducción considerable de su edema.

Finalmente, se ha encontrado que los productos de la invención poseen actividad anti-inflamatoria muy interesante a dosis más pequeñas y reiteradas. Así, unas ratas en cuyos flancos, a través de la piel de la espalda, se introdujeron unas bolitas de algodón que provocaba la formación de granulomas y que habían recibido durante 10 días consecutivos 100 mg/kg de productos según la invención, redujeron considerablemente su tejido granulomatoso con relación a ratas testigo no tratadas.

En esta investigación de la actividad anti-inflamatoria, ciertos cuerpos se han revelado especialmente eficaces, como demuestra la tabla dada a continuación.



410871

- 8 -



1

TABLAActividad anti-inflamatoria

	<u>Productos según la invención</u>	<u>Dosis ad ministrada</u>	<u>Inyección de carragenina</u>	<u>Inyección de septonina</u>
5	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-3-carboxi-anilina	400 mg/kg		X
	N-saliciliden-2,4,5-tricloro anilina	250 mg/kg	X	
	2-(4'-etoxi-anilino)-o-ftalida	250 mg/kg	X	
10	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-2-carboxi-anilina	250 mg/kg	X	
	2-(2',6'-dicloro-anilino)ftalida	100 mg/kg, 10 días con secutivos		
	<u>Productos según la invención</u>	<u>Caolín</u>	<u>Bolitas de algodón</u>	<u>Disminución del edema</u>
15	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-3-carboxi-anilina			38,2 %
	N-saliciliden-2,4,5-tricloro anilina	X		20,6 % (carragenina) 15 % (caolín)
	2-(4'-etoxi-anilino)-o-ftalida			55 %
20	N-(4'-carboximetoxi-benciliden)-2-carboxi-anilina			34 %
	2-(2',6'-dicloro-anilino)ftalida		X	34 % (bolitas)

EJEMPLO 2Investigación de la actividad analgésica

25

Previamente se seleccionó un lote de ratones de unos 20 g, sensibles a la fenil-p-benzoquinona, es decir ratones en los que la fenil-p-benzoquinona, por vía intraperitoneal, provoca un síndrome muy característico de torsión.

30

La mitad de ellos había recibido con anterioridad, por vía oral, 250 mg/kg de producto de la invención. Se contó

410871

- 9 -

11 JUN 1956



1 el número de torsiones de ratones después de la inyección y se comprobó una neta disminución de este número en los ratones tratados.

5 Ciertos compuestos resultaron analgésicos especialmente interesantes, como lo demuestra la tabla siguiente:

Actividad analgésica para ratones que han reaccionado a una inyección de fenil-p-benzoquinona

10	<u>Productos según la invención</u>	<u>Dosis administrada</u>	<u>Porcentaje de actividad</u>
	2-(2'-carboxamido-anilino)-o-ftalida	250 mg/kg	70 %
	2-(2'-etoxi-anilino)-o-ftalida	250 mg/kg	70 %
	2-(2',4'-dimetil-anilino)-ftalida	250 mg/kg	50 %

15

EJEMPLO 3

Actividad antipirética

20 Los productos de la invención se han revelado como antipiréticos, sin embargo sin modificar la temperatura central de los animales. Así, por ejemplo, unos ratones en los que previamente se comprobó que la temperatura central era normal, que habían recibido 250 mg/kg de producto según la invención, no experimentaron modificación de su temperatura central durante las 24 horas siguientes a la ingestión.

25

Por el contrario, unos ratones que habían recibido por vía subcutánea 10 ml/kg de solución pirógena y 4 horas después habían ingerido 250 mg/kg del producto de la invención, recuperaron muy rápidamente una temperatura normal.

30

La determinación de la DL₅₀ ha puesto en evidencia la escasa agresividad de estos compuestos frente a los ratones. La gran mayoría de los compuestos de la invención



410871

11

1 tienen una DL_{50} , al cabo de 24 horas, superior a 2 g/kg. Va-
rios tienen una DL_{50} superior a 5 g/kg.

5 Teniendo en cuenta sus diversas actividades farma-
cológicas y su escasa toxicidad, los compuestos que constitu-
yen el objeto de la invención pueden ser utilizados en tera-
péutica humana, en todos los estados inflamatorios y álgicos,
principalmente:

10 - en reumatología: reumatismos inflamatorios crón-
icos, reumatismos degenerativos, afecciones abarticulares,
gota, etc,

- en reeducación funcional,

- en traumatología: esguinces, inflamaciones de
los tendones, curvaturas, secuelas de fracturas,

15 - en dermatoflebología: flebitis, periflebitis,
varices, celulitis.

Pueden ser administrados por las vías oral, rectal,
percutánea, bajo numerosas formas farmacéuticas: comprimidos,
grageas, píldoras, cápsulas, supositorios, pomadas o geles.

20 Pueden ser asociados a los vehículos apropiados
para estas formas farmacéuticas.

Las formas orales son dosificadas de 0,100 g a
0,500 g por toma, los supositorios de 0,250 g a 1 g y las
pomadas y geles de 5 a 10 %.

25 La posología media cotidiana es de dos a tres to-
mas por vía oral, de una a dos tomas por vía rectal y de dos
a tres aplicaciones por vía subcutánea.

La duración del tratamiento es función de la afec-
ción tratada.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

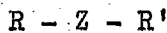
410871

- 11 -

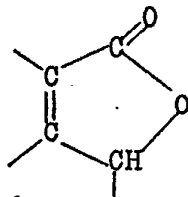


REIVINDICACIONES

1. - Un procedimiento de preparación de nuevas iminas de fórmula:



5 donde R y R', iguales o diferentes, son núcleos fenilo o piridilo que pueden contener por lo menos un sustituyente seleccionado principalmente entre los átomos de halógeno y los radicales $-NO_2$, $-CONH_2$, $-OC_2H_5$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOCH_3$, $-COOH$ y $-OCH_2-COOH$ y Z es un di-radical imina $-CH=N-$ o amino $>CH-NH-$, en cuyo caso el radical $>CH$ de dicho radical amino está unido a un heterociclo de fórmula:



15 en el que los dos átomos de carbono unidos por un doble enlace son dos átomos de carbono del radical R; cuyo procedimiento se caracteriza por calentar a reflujo cantidades prácticamente equimoleculares de un aldehído de fórmula $R-CHO$ y una amina primaria de fórmula $R'-NH_2$, teniendo R y R' el significado dado anteriormente, estando disueltos dichos productos en un disolvente conveniente, como etanol o metil-etil-cetona, precipitar por enfriamiento el producto obtenido y purificar a continuación por recristalización en un alcohol eventualmente acuoso.

25 2. - Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS IMINAS ".

410871

- 12 -



5 ENERO 1976

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 22 de Enero de 1973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30