



ESPAÑA

(19) ES	(21) NUMERO 437.363	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION 30.4.75		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 19157/74	(32) FECHA 1.5.74	(33) PAIS Gran Bretaña
--	----------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; C07D // A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BASES DE SCHIFF

(71) SOLICITANTE (S)  
ALEXANDER LAWSON, ABDULFATTAH AL-SAYYAB

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
203 Winchmore Hill Road, LONDON, N.21. Inglaterra; Colege od Scien  
ce, Basrah University, BASRAH, Iraq. respectivamente.

(72) INVENTOR (ES)  
Los mismo solicitantes de nacionalidad británica e iraquí.

(73) TITULAR (ES)

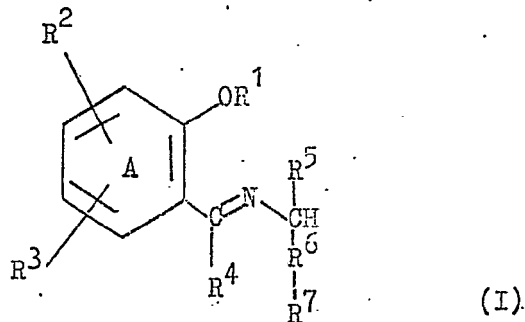
(74) REPRESENTANTE  
D. BE NARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a mejoras relativas a composiciones farmacéuticas que contienen ciertas bases de Schiff (es decir, aldiminas y cetiminas).

5 Ahora se ha encontrado, de acuerdo con esta invención, que ciertas bases de Schiff, definidas en lo que sigue, poseen interesantes propiedades farmacológicas ya que presentan una actividad antimitótica y anti-inflamatoria general como evidencian, por ejemplo, los ensayos in vitro e in vivo sobre tejidos calcificados y fibróticos.

10 Por consiguiente, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una base de Schiff de fórmula general (I) definida a continuación, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

15 Las bases de Schiff utilizadas en las composiciones de esta invención pueden ser representadas por la fórmula general:



donde

20  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

25  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior o bien  $R^2$  y  $R^3$  están unidos a átomos de carbono adyacentes en el núcleo bencénico A y juntos representan un anillo carbocíclico fusionado al núcleo bencénico A;

30  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o aralquilo

1

o un grupo arilo sustituido o no sustituido o bien  $R^4$  junto con  $R^3$  forma un anillo aromático fusionado al núcleo bencénico A, cuyo anillo no aromático a su vez puede ir fusionado a otros anillos;

5

$R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo ácido carboxílico;

10

$R^6$  es un enlace carbono-carbono o carbono-hidrógeno, un grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), un grupo hidroximetileno ( $-\text{CHOH}-$ ) o un grupo mercaptometileno ( $-\text{CHSH}$ ) y

$R^7$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido, un grupo arilo o arilo sustituido o un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido.

15

El grupo  $R^1$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno pero puede ser un grupo alquilo inferior, v.g. un grupo metilo o etilo. Cuando el grupo  $R^2$  y/o  $R^3$  es un grupo alcoxi inferior, puede ser, por ejemplo, un grupo metoxi o etoxi y cuando es un átomo de halógeno, puede ser, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo. Cuando los grupos  $R^2$  y  $R^3$  unidos forman un anillo fusionado al núcleo bencénico A, pueden formar un anillo carbocíclico saturado o insaturado fusionado al núcleo A. Así, por ejemplo, los grupos  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar unidos una cadena  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  fusionada al núcleo A.

20

25

El grupo  $R^4$ , cuando es un grupo alquilo, puede ser, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando el grupo  $R^4$  es un grupo alquilo sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo aralquilo como bencilo o fenetilo. Alternativamente, el grupo  $R^4$  puede ser un grupo arilo tal como fenilo o puede ser un grupo de este tipo sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi inferior (v.g. metoxi o etoxi).

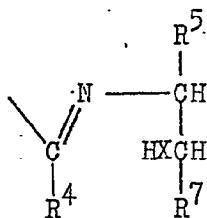
30

1

El grupo  $R^5$  puede ser un átomo de hidrógeno ( en cuyo caso el grupo  $-CHR^5-$  representa un grupo metileno) o puede ser un grupo alquilo inferior (v.g. metilo) o hidroxialquilo (v.g: hidroximetilo).

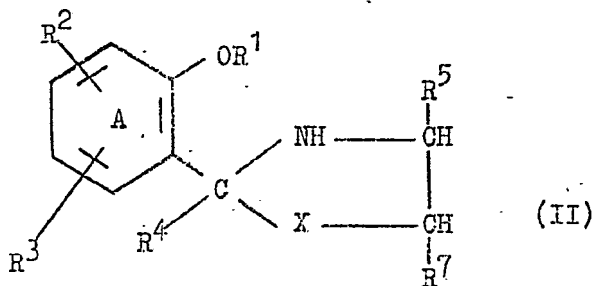
5

Cuando el grupo  $R^6$  es un grupo hidroximetileno o mercaptometileno, el grupo:



10

(donde X es un átomo de oxígeno o azufre), puede ser ciclado para dar compuestos de fórmula:



15

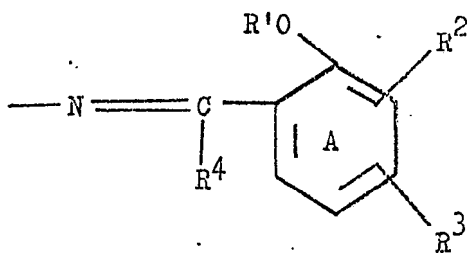
20

y la fórmula (I) anterior se pretende que cubra estos productos de ciclación.

25

Cuando el grupo  $R^4$  es un grupo alquilo puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo inferior como metilo, etilo o propilo. Cuando el grupo  $R^7$  es un grupo alquilo sustituido, puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxialquilo o mercaptoalquilo o puede ser un grupo alquilo interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre.  $R^7$  también puede ser un grupo aminoalquilo pero, en este caso, además del método de preparación descrito más abajo, el grupo amino generalmente estará sustituido para dar un grupo de fórmula:

30



Además, cuando el grupo  $R^7$  es un grupo alquilo sustituido, puede ser un grupo aralquilo, aralquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido. El radical arilo del grupo aralquilo sustituido o no sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo o fenilo sustituido, v.g. un grupo alquilfenilo, un grupo alcoxifenilo, un grupo halofenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo hidroxifenilo o un grupo cianofenilo. Cuando el grupo  $R^7$  es heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, el grupo arilo puede ser, por ejemplo, piridilo, imidazolilo, indolilo o morfolilo.

10

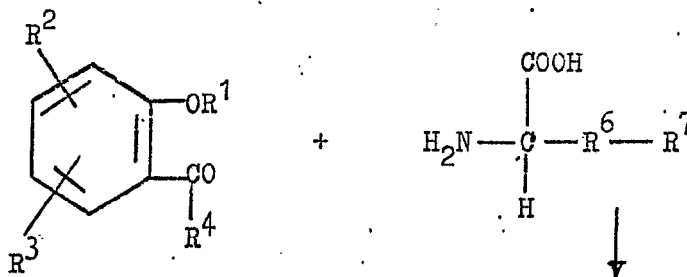
15

Cuando  $R^7$  es un grupo arilo o heterocíclico sustituido o no sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo como los descritos antes para los radicales arilo o heterociclo de los grupos aralquilo o heterocicloalquilo.

20

Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^5$  es un átomo de hidrógeno pueden ser preparados a partir de los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos y compuestos carbonílicos para dar una base de Schiff carboxilada que posteriormente es descarboxilada. La reacción puede ser representada por las siguientes ecuaciones:

25

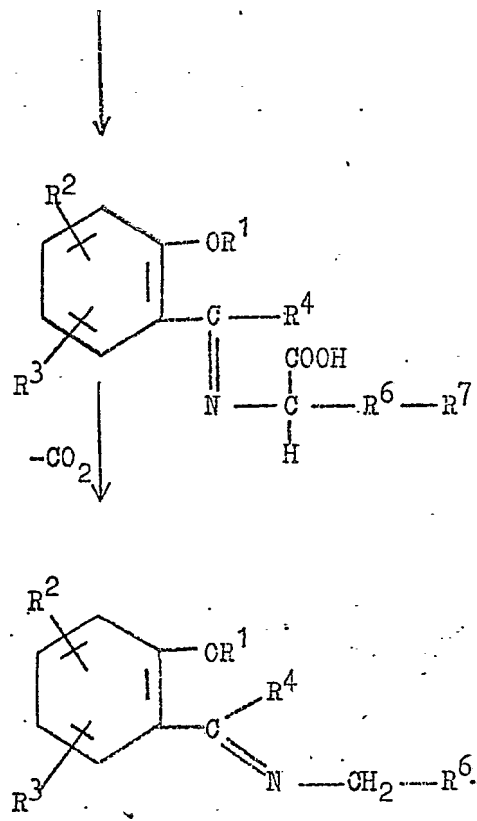


1

5

10

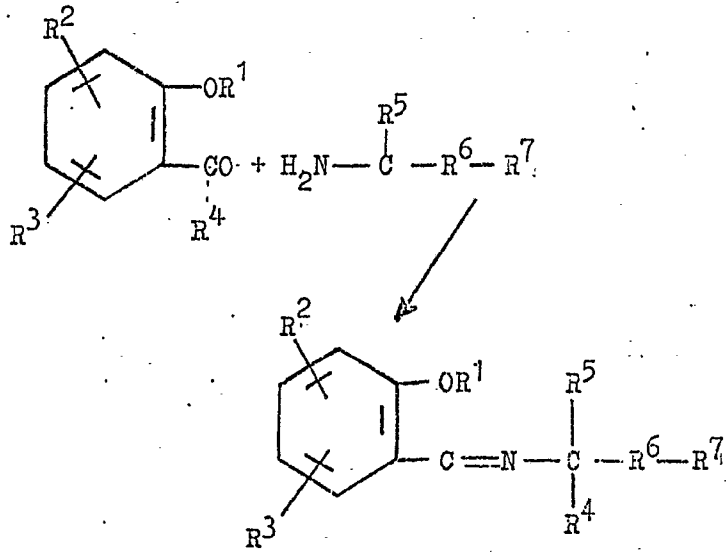
15



Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente mezclan-  
do las dos sustancias reaccionantes (en proporciones equi-  
moleculares) y posteriormente calentándolas, como se describe  
en J.Chem.Soc. (C) 1968, págs. 411 a 415. Se sobreentiende  
que, cuando R<sup>7</sup> es un grupo aminoalquilo, la formación de la  
base de Schiff puede tener lugar en ambos grupos amino.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pue-  
den ser preparados por reacción del compuesto carbonílico  
apropiado con la amina apropiada, de acuerdo con el siguien-  
te esquema de reacción

30



15

También en este caso, cuando R<sup>7</sup> es un grupo aminoalquilo, se sobreentiende que la formación de la base de Schiff puede tener lugar en ambos grupos amino. Además, se sobreentiende que cuando R<sup>4</sup> es un grupo hidroximetileno o mercaptometileno, la ciclación de la base de Schiff puede tener lugar para producir una oxazolidina o una tiazolidina, como se ha descrito antes.

20

25

30

La reacción entre el compuesto carbonílico y la amina normalmente se llevará a cabo en presencia de un disolvente inerte y se ha encontrado, de acuerdo con otra característica de la invención, que un disolvente especialmente adecuado para la reacción es un alcohol inferior, especialmente etanol. Así, cuando se emplea un alcohol inferior como disolvente, se ha encontrado que la separación del producto final deseado es especialmente sencilla ya que el producto precipita separándose del disolvente y es fácilmente recuperado por filtración, centrifugación o un procedimiento similar. El producto así obtenido se encuentra en un estado muy puro y requiere poca o ninguna purificación adicional para

1 ser aceptable como producto farmacéutico.

5 Otra característica importante del uso de un alcohol inferior como medio de reacción es que, en muchos casos, no es necesario calentar. Así, la reacción se lleva a cabo adecuadamente disolviendo cada una de las sustancias reaccionantes en un alcohol inferior y posteriormente mezclando entre sí las dos soluciones. Siempre que cada sustancia reaccionante sea suficientemente soluble en el alcohol, no es necesario calentar y el producto deseado precipita de la solución. Generalmente solo es necesario calentar cuando una u otra de las sustancias reaccionantes es poco soluble en el alcohol frío.

15 En algunos casos, es ventajoso partir del  $\alpha$ -aminoácido, ya que la temperatura de reacción cuando se emplea una amina puede ser superior al punto de ebullición de la amina.

Los compuestos de fórmula (I) son bases débiles y la mayor parte de ellos forman hidrocloruros y picratos.

20 Algunas de las bases de Schiff de fórmula (I) son conocidas y fueron descritas por primera vez por los solicitantes en J.Chem.Soc. (C) 1968, págs. 411-415. Otros compuestos de fórmula (I) son nuevos por sí mismos y se incluyen como otra realización de la invención.

Estos compuestos son aquéllos donde:

25  $R^2$  y/o  $R^3$  es un átomo de halógeno o

$R^2$  y/o  $R^3$  forma parte de un anillo fusionado al núcleo bencénico A;

$R^5$  es un grupo alquilo inferior o hidroxialquilo inferior; o

30  $R^7$  es un grupo piridilo, piridilo sustituido, morfolino, morfolino sustituido, alcarilo, alcoxiarilo,

1

nitrofenilo, halofenilo o cianofenilo.

5

La siguiente Tabla I contiene diversas bases de Schiff de fórmula (I) que pueden ser utilizadas en la composición de la invención. El símbolo (X) indica que los compuestos han sido descritos en la referencia del J.Chem.Soc. antes citada.

10

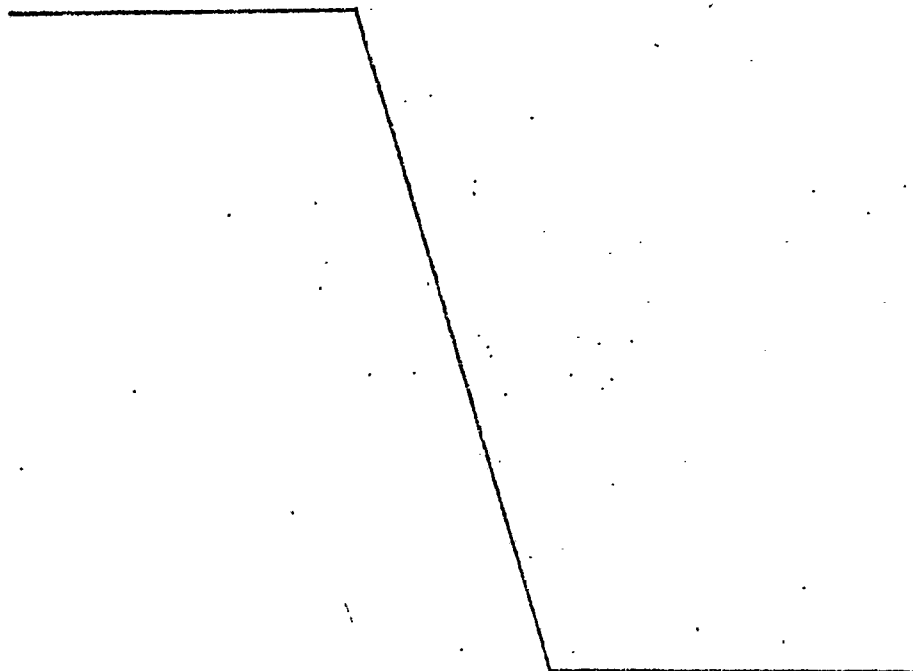
El símbolo (c) indica que el producto cicla para dar la correspondiente oxazolidina. El símbolo (aa) indica que el compuesto ha sido preparado por la vía de compuesto carbonílico/aminoácido; el símbolo (a) indica que el compuesto ha sido preparado por la vía compuesto carbonílico/amina.

15








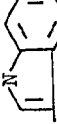

20

25

30



Comuestos de fórmula (I)

Compuesto nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1 (X) (aa) (a)	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2 (X) (aa) (a)	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	"	"	"
3 (X) (aa) (a)	"	"	"		"	"	"
4 (X) (aa) (a)	"	-OH(4)	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"
5 (X) (aa) (a)	"	H	"	-CH <sub>3</sub>	"	-CH <sub>2</sub>	"
6 (X) (aa) (a)	"	"	"		"	"	"
7 (X) (aa) (a)	H	-OH(4)	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"
8 (X) (aa) (a)	-CH <sub>3</sub>	H	"		"	"	"
9 (X) (aa) (a)	H	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	
10 (X) (aa) (a)	"	"	"		"	"	"
11 (X) (aa) (a)	H	H	H		H	"	
12 (X) (aa) (a)	"	"	"	-CH <sub>3</sub>	"	"	
13 (X) (aa) (a)	"	"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	"	"
14 (X) (aa) (a)	"	"	"		"	"	"
15 (X) (aa) (a)	"	"	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>

1

5

10

15

20

25

30



TABLA I

Compuestos de fórmula (I)

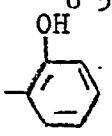
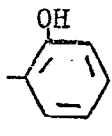
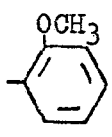

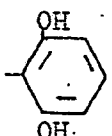
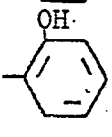

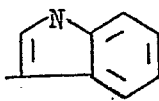
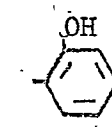
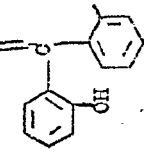



R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"
"	"		"	"	"
-OH(4)	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"
H	"	-CH <sub>3</sub>	"	-CH <sub>2</sub>	"
"	"		"	"	"
-OH(4)	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"
H	"		"	"	"
"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	
"	"		"	"	"
H	H		H		"
"	"	-CH <sub>3</sub>	"	"	
"	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	"	"
"	"		"	"	"
"	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>

TABLA I (continuación)

Compuesto nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
16 (X) (a)	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - N 
17 (X) (aa) (a)	"	"	"	"	"	"	-CH(CH <sub>3</sub> )
18 (X) (aa) (a)	"	"	"	"	"	"	"
19 (X) (aa) (a)	"	"	"		"	"	"
20 (X) (aa) (c) (a)	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	-CH <sub>2</sub> -OH
21 (X) (aa) (c)	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	-CHOH- -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
22 (X) (aa) (c) (a)	"	"	"	"	"	"	-CHOH- -CH <sub>3</sub>
23 (X) (a)	"	"	"	H	"	"	H
24 (X) (a)	"	"	"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
25 (X) (a)	"	"	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
26 (a)	"	"	"	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	-CHOH-	
27 (a)	"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
28 (a)	"	"	"	H	-CH <sub>2</sub> OH	"	
29 (a)	"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
30 (a)	"	"	"	"	H	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

ver abajo

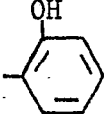
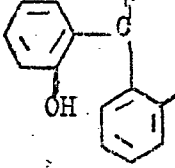
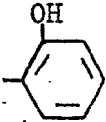
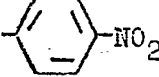
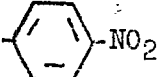
		<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	
1					
	<u>Compuesto n<sup>o</sup></u>				
	16 (x) (a)	H	H	H	-CH <sub>3</sub>
5					
	17 (x) (aa) (a)	"	"	"	"
10	18 (x) (aa) (a)	"	"	"	"
	19 (x) (aa) (a)	"	"	"	
15	20 (x) (aa) (c) (a)	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	21 (x) (aa) (c)	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	22 (x) (aa) (c) (a)	"	"	"	"
	23 (x) (a)	"	"	"	H
	24 (x) (a)	"	"	"	"
20	25 (x) (a)	"	"	"	"
	26 (a)	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
	27 (a)	"	"	"	"
25					
	28 (a)	"	"	"	H
	29 (a)	"	"	"	"
	30 (a)	ver abajo.			
30					

TABLA I (continuación)

R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - N 
"	"	"	"	"	-CH(CH <sub>3</sub> )
"	"	"	"	"	"
"	"		"	"	"
"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	"	-CH <sub>2</sub> -OH
"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	-CHOH-	-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
"	"	"	"	-CHOH-	-CH <sub>3</sub>
"	"	H	"	-CH <sub>2</sub> -	H
"	"	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
"	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
"	"	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	-CHOH-	
"	"	"	-CH <sub>3</sub>	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
"	"	H	-CH <sub>2</sub> OH	"	
"	"	"	-CH <sub>3</sub>	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
"	"	"	H	-	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

ver abajo.

TABLA I (continuación)

Compuesto nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
31 (a)	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub>	
32 (a)	"	"	"	"	"	-	
33 (a)	"	"	"	-CH <sub>3</sub>	"	-CH <sub>2</sub> -	
34 (a)	"	"	"	"	"	-	
35 (a)	"	"	"	"	"	-	
36 (a)	"	"	"	"	"	-	
37 (a) (c)	"	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> SH	, H
38 (a)	"	"	"	H	"	-	
39 (a)	"	"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -	
40 (a)	"	"	"	"	"	"	
41 (a)	"	"	"	"	"	"	

1

TA

Compuesto nºR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>TA

31 (a)

H

H

H

-CH<sub>3</sub>

5

32 (a)

"

"

"

"

10

33 (a)

"

"

"

-CH<sub>3</sub>

34 (a)

"

"

"

"

15

35 (a)

"

"

"

"

36 (a)

"

"

"

"

20

37 (a) (c)

"

"

"

"

38 (a)

"

"

"

H

39 (a)

"

"

"

"

25

40 (a)

"

"

"

"

30

41 (a)

"

"

"

"

TABLA I (continuación)

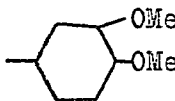
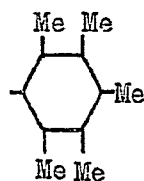
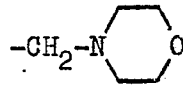

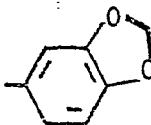
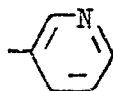
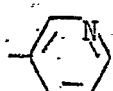
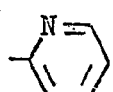
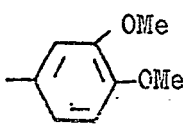
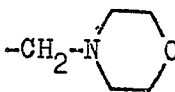
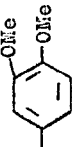


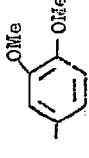
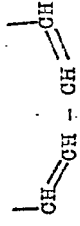






R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
H	H	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub>	
"	"	"	"	-	
"	"	-CH <sub>3</sub>	"	-CH <sub>2</sub> -	
"	"	"	"	-	
"	"	"	"	-	
"	"	"	"	-	
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> SH	, H
"	"	H	"	-	
"	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -	
"	"	"	"	"	
"	"	"	"	"	

TABLA I (continuación)

Compuesto nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
42 (a)	H	H	Br(5)	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
43 (a)	"	"	"	"	"	-	
44 (a)	"	"	"	"	"	"	
45 (a)	"	Cl(3)	Cl(5)	"	"	-CH <sub>2</sub> -	
46 (a)	"		"	"	"	-	
47 (a)	"	"	"	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
48 (a)	"	Cl(3)	Cl(5)	"	"	"	"
49 (a)	"	"	"	"	"	"	
50 (a)	"	"	"	"	"	"	
51 (a)	"	Br(5)	H	H	H	-	
52 (a)	"	H	"	"	"	"	
53 (a)	"	"	"	CH <sub>3</sub>	"	"	

1

5

10

15

20

25

30

TABLA 2

	<u>Compuesto nº</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>
1	42 (a)	H	H	Br(5)	H
5	43 (a)	"	"	"	"
	44 (a)	"	"	"	"
10	45 (a)	"	Cl(3)	Cl(5)	"
15	46 (a)	"	$\begin{array}{c}   \qquad \qquad   \\ \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad (5,6) \end{array}$		"
	47 (a)	"	"	"	"
	48 (a)	"	Cl(3)	Cl(5)	"
20	49 (a)	"	"	"	"
	50 (a)	"	"	"	"
	51 (a)	"	Br(5)	H	H
25	52 (a)	"	H	"	"
	53 (a)	"	"	"	CH <sub>3</sub>
30					

TABLA I (continuación)

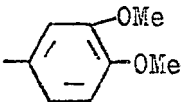
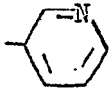

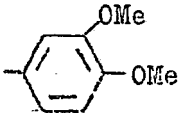
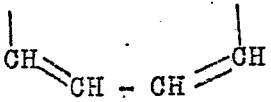
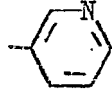


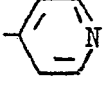
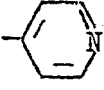
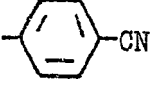

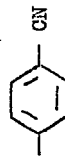
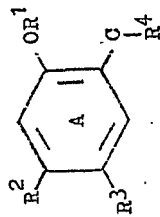
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
H	Br(5)	H	H	-CH <sub>2</sub> -	
"	"	"	"	-	
"	"	"	"	"	
Cl(3)	Cl(5)	"	"	-CH <sub>2</sub> -	
 (5,6)	"	"	"	-	
Cl(3)	Cl(5)	"	"	"	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	
"	"	"	"	"	
Br(5)	H	H	H	-	
H	"	"	"	"	
"	"	CH <sub>3</sub>	"	"	

TABLA I (continuación)

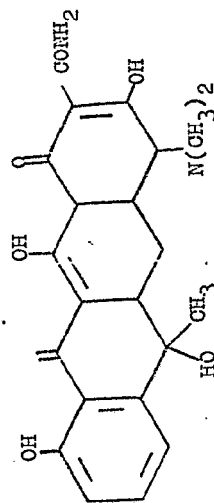
Compuesto nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
54 (a)	H	Br(3)	H	H	H	-	
55 (a)	"	H	"	"	"	"	
56 (a)	"	Br(3)	Br(5)	"	"	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
57 (a)	"	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	-CN
58 (a)	"	OH(4)	OH(6)	"	H	-	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Nota a la Tabla I

El compuesto nº 30 se prepara empleando tetraciclina como compuesto carboxílico y el grupo



tiene la estructura:



TABLA

1

5

10

15

20

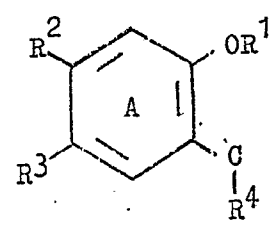
25

30

<u>Compuesto nº</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>
54 (a)	H	Br(3)	H	H
55 (a)	"	H	"	"
56 (a)	"	Br(3)	Br(5)	"
57 (a)	"	H	H	CH <sub>3</sub>
58 (a)	"	OH(4)	OH(6)	"

Nota a la Tabla I

El compuesto nº 30 se prepara empleando tetraciclín



tiene la estructura:

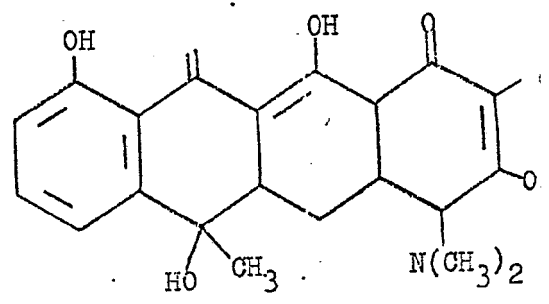


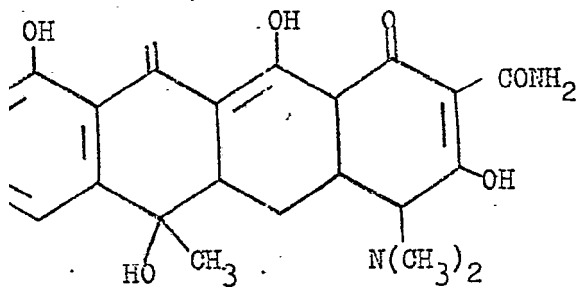
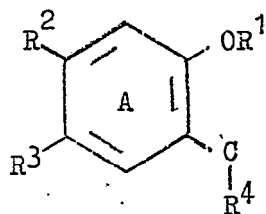


TABLA I (continuación)

$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$	$R^7$
Br(3)	H	H	H	-	
H	"	"	"	"	
Br(3)	Br(5)	"	"	H	$-C_6H_5$
H	H	$CH_3$	$-CH_3$	-	$-CN$
OH(4)	OH(6)	"	H	-	$-C_6H_5$

prepara empleando tetraciclina como compuesto carboxílico y el grupo



1                    Cuando el vehículo es un líquido, las composiciones  
de la invención pueden adoptar, por ejemplo, la forma de una  
solución, suspensión o inyección que comprende el ingrediente  
activo (es decir, la base de Schiff de fórmula (I)), junto  
5                    con agua estéril exenta de pirógenos o un aceite inyectable.  
Alternativamente, cuando el vehículo es un líquido, la compo-  
sición de la invención puede contener el ingrediente activo  
junto con un vehículo líquido y uno o más coadyuvantes farma-  
céticos tales como preservativos, agentes aromatizantes,  
10                    agentes reguladores del pH, agentes colorantes, agentes espe-  
sadores, agentes edulcorantes o agentes suspensores. Así, en  
este último caso, las composiciones farmacéuticas de la in-  
vención pueden adoptar la forma de jarabes, elixires, linctus  
o pueden adoptar la forma de solución o suspensión del ingre-  
15                    diente activo en un vehículo líquido contenido en una cápsu-  
la, especialmente una cápsula de gelatina blanda. En otra for-  
ma de composición farmacéutica donde el vehículo es un líquido,  
se trata de un propelente licuado presurizado (v.g. un prope-  
lente halogenado como Freon 12 y/o Freon 11) y la composición  
20                    completa se encuentra en un contenedor presurizado (es decir,  
forma un llamado envase "aerosol.") y se adapta para ser admi-  
nistrada por inhalación. Finalmente, cuando se pretende admi-  
nistrar el ingrediente activo con un vehículo líquido, las  
composiciones de la invención pueden adoptar la forma de un  
25                    contenedor que contiene el ingrediente activo y está provis-  
to de una membrana selladora perforable por la que puede  
introducirse el vehículo líquido (especialmente agua) en el  
contenedor mediante una jeringa hipodérmica para formar en el  
contenedor una solución que más tarde es sacada con la jeringa  
30                    para su administración.

1            Cuando el vehículo farmacéutico es un sólido, las com-  
posiciones de la invención pueden estar constituidas por do-  
sis unitarias sólidas convencionales como tabletas, píldoras  
o grageas o pueden estar constituidas por el ingrediente acti-  
5            vo sólido contenido en una cápsula o también por el ingre-  
diente activo suspendido en una base para supositorios. En  
cualquier caso, además del vehículo sólido, las composicio-  
nes farmacéuticas sólidas de la invención también pueden con-  
10            tener coadyuvantes farmacéuticos como los descritos anterior-  
mente.

            Las composiciones de la invención son convenientemente  
transformadas en dosis unitarias y, en este caso, cada dosis  
unitaria contiene adecuadamente de 250 a 3000 mg de ingre-  
15            diente activo, preferiblemente de 500 a 1000 mg de ingre-  
diente activo.

            Como ya se ha dicho, las bases de Schiff de fórmula  
(I) presentan una actividad ampliamente antimitótica y, en  
particular, presentan una actividad antifibroblástica y anti-  
20            inflamatoria que las hace especialmente adecuadas para el  
tratamiento de ciertas enfermedades de las cuales la fibro-  
sis constituye la manifestación más importante como, por  
ejemplo, tumor de la vejiga, pulmones, recto, hígado y pán-  
creas; calcificación de la vejiga debido a fibrosis esquistos-  
25            cómica de la misma y oclusiones coronarias. Los compuestos  
también poseen actividad anabólica.

            La actividad antimitótica de los compuestos es gene-  
ralmente potenciada por la administración simultánea de hidro-  
cortisona en pequeñas dosis, v.g. alrededor de 10 mg. Así,  
30            la invención también proporciona una composición como la de-  
finida anteriormente que contiene además hidrocortisona.

1 Las bases de Schiff son relativamente no tóxicas cuando se administran a dosis de 100 mg y 200 mg/kg de peso corporal, respectivamente, a ratas.

5 La toxicidad y la actividad in vitro e in vivo del compuesto nº 1 ha sido investigada bajo los auspicios del gobierno de Iraq. Las pruebas in vivo (clínicas) se han realizado en el Centro Médico de Bagdad, Iraq.

Toxicidad aguda en ratas

10 Unas ratas de la variedad CFY, con un peso de 101 a 114 g, se mantienen en ayunas durante la noche antes del tratamiento con el compuesto nº 1.

15 El compuesto nº 1 se prepara en forma de suspensión al 40 % en aceite de maíz y se administra por intubación oral a una dosis en el ensayo a gran escala de 40 ml/kg de peso corporal. Las ratas tratadas con aceite de maíz solo, (40 ml/kg) sirven de control.

20 Durante el periodo de observación de 14 días, se registraron todas las muertes y todos los indicios de toxicidad. Todas las ratas que murieron fueron examinadas microscópicamente en un intento de identificar los órganos atacados y los animales supervivientes al final del experimento fueron examinados de forma análoga para detectar posibles daños residuales.

25 Los resultados de los ensayos preliminares indican que la dosis oral letal media (DL<sub>50</sub>) es mayor de 16 g/kg de peso corporal.

Después se amplió la administración a grupos mayores de ratas (5 machos y hembras) para confirmar este hecho.

30 Los síntomas de reacción al tratamiento, observados poco después de administrar la dosis, comprendían una ligera

1 letargia y piloerección. Estos efectos fueron acompañados  
más tarde por diarrea en 6 ratas.

Al cabo de 24 horas de administrar la dosis se produ-  
jo la muerte. La autopsia reveló vasos sanguíneos inyectados  
5 del peritoneo y mesentería intestinal.

La recuperación de los supervivientes, estimada por  
el aspecto externo y el comportamiento, era aparentemente  
completa al cabo de 4 días de tratamiento. Esta observación  
fue confirmada por los aumentos normales del peso corporal  
10 de las ratas tratadas comparadas con los controles.

Los resultados de la autopsia final fueron normales.  
Es decir, se encontró que la dosis oral letal media  
aguda (DL<sub>50</sub>) para las ratas del compuesto nº 1 era mayor  
de 16 g/kg de peso corporal.

15 Efectos del compuesto nº 1 sobre la biosíntesis de colágeno  
in vitro

A la vista de la actividad antifibrótica de los com-  
puestos in vivo, se investigó la posibilidad de que interfi-  
rieran con la biosíntesis de colágeno en un sistema experi-  
20 mental in vitro.

Unas rodajas de cartílago de la placa tiroide del cer-  
do fueron incubadas en un medio químicamente definido, enri-  
quecido con ascorbato, en presencia de [<sup>3</sup>H]-prolina. La can-  
tidad de colágeno recién sintetizado fue determinada por  
25 incorporación de moléculas marcadas a la hidroxiprolina, un  
aminoácido virtualmente limitado al colágeno. En las incuba-  
ciones de control, una gran proporción (más del 50 %) de la  
proteína total sintetizada por el cartílago era colágeno.  
30 La inclusión del compuesto nº 1 a una concentración de 1 mM  
en el medio inhibió casi completamente la incorporación de

1     [<sup>3</sup>H]-prolina a la [<sup>3</sup>H]-hidroxiprolina pero la incorporación  
global de moléculas marcadas a la proteína no fué afectada  
hasta 2h, pero fué inhibida en un 90 % después de 16h. La  
5     adición de Fe<sup>++</sup> a 4 mM a las rodajas de cartílago más la dro-  
ga casi restauró por completo la velocidad de formación de  
[<sup>3</sup>H]-hidroxiprolina hasta los valores de control.

Pruebas clínicas

A continuación se incluyen los resultados de las prue-  
bas clínicas con el compuesto nº 1.

10

Prueba 1

S.A. Varón, 62. Calcificación de la vejiga con hematuria  
e intensos dolores en la espalda y piernas. Caso considerado  
deshauciado. Se administraron 2 g diarios durante 60 días.  
Aumento del apetito, desapareciendo el dolor al cabo de 8  
15     días, desaparición de la hematuria al cabo de 14 días y marca-  
da contracción del tumor al cabo de 60 días.

Prueba 2

20

K.A. Hembra, 50. Calcificación de la vejiga con hematu-  
ria y dolor en la espalda y piernas. Se administraron 750 mg,  
tres veces al día. El dolor desapareció al cabo de 25 días.  
La hematuria desapareció al cabo de 32 días. Contracción del  
tumor observada por rayos X al cabo de 4 meses.

Prueba 3

25

G.J. Varón. Paraplejia y ataques epilépticos. Se admi-  
nistraron 2 g diarios. Desaparición de los ataques epilép-  
ticos al cabo de 4 días y aumento del apetito. El tratamiento  
con la droga se prosiguió durante 20 días, al cabo de los cua-  
les la espasticidad había desaparecido por completo.

Prueba 4

30

K.S. Hembra, 9. Tumor en la maxila superior incluyendo

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

el ojo derecho y la cavidad bucal. Tratada con 2 g diarios. El dolor desapareció al cabo de 8 días. El tumor comenzó a disminuir al cabo de 14 días. El tumor desapareció de la cavidad bucal después de 30 días. El tratamiento cesó al cabo de 2 meses.

Prueba 5

A.S. Varón, 43. Historial clínico de 4 años de entumecimiento de la pierna y brazo derechos y progresiva incapacidad de uso de la pierna izquierda debida a atrofia cerebral dispersa, probablemente de origen vascular. El tratamiento en hospital con drogas para la vasodilatación y la fisioterapia no produjeron ninguna mejora de su estado. El tratamiento con 2 g diarios de la droga durante 20 días produjo un aumento del apetito y redujo la espasticidad hasta que al cabo de 20 días la espasticidad desapareció.

Prueba 6

M.A. Varón, 35. Historial de enfermedad de Pyrones con incapacidad para mantener relaciones sexuales normales. Se administraron 750 mg tres veces al día, durante 2 semanas. Desapareció el espesamiento del pene y la actividad sexual volvió a la normalidad.

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de un nuevo compuesto de acuerdo con la invención.

EJEMPLOS

Las bases de Schiff se preparan haciendo reaccionar un compuesto carbonílico (indicado en la siguiente Tabla II) con una amina (indicada en la Tabla II).

1            La reacción se llevó a cabo disolviendo 10 milimoles  
de cada una de las sustancias reaccionantes en la cantidad  
mínima de etanol y posteriormente reuniendo las dos solucio-  
nes.. En los casos marcados (h) la reacción se efectuó calen-  
5            tando y el producto se recuperó permitiendo que se enfriara  
la mezcla de reacción y filtrando después el producto pre-  
cipitado. En los otros casos, la reacción se llevó a cabo  
en frío y el producto precipitaba al mezclar las soluciones.

10

15

20

25

30

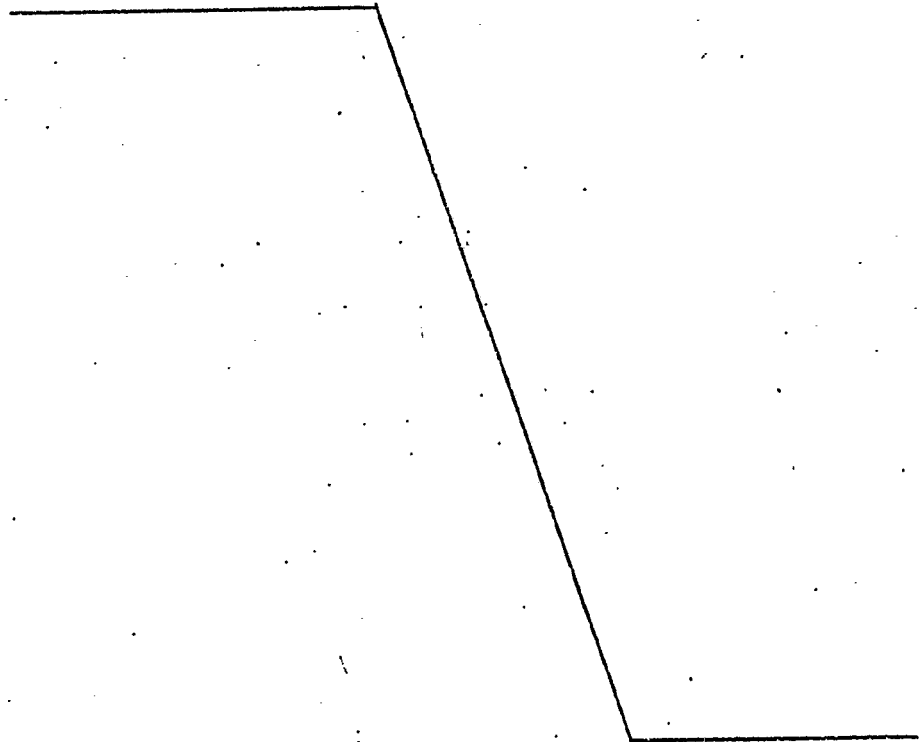
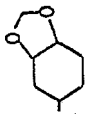


TABLA II

Ejemplo número	Compuesto carbonílico	Amina	Producto no de la Tabla I	p.f. °C	Fórmula empírica	Análisis					
						Calculado			Encontrado		
					C	H	N	C	H	N	
1 (h)	2-hidroxiaacetofenona	cloranfenicol (base libre)	26	204-206	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	61,8	5,45	8,5	61,5	5,4	8,3
2 (h)	"	DL-norefedrina	27	128	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	75,8	7,1	5,2	75,75	6,80	5,3
3 (h)	salicilaldehído	cloranfenicol (base libre)	28	178-180	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	60,75	5,1	8,9	60,65	5,1	8,6
4 (h)	"	DL-norefedrina	29	180 (desc.)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl	65,9	6,2	4,8	65,7	6,1	4,9
5 (h)	tetraciclina	bencilamina	30	188 (desc.)	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	63,15	6,0	7,6	63,5	6,1	7,6
6	2-hidroxiaacetofenona	2-(3',4'-dimetoxifenil)etilamina	31	108	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	72,2	7,0	4,7	72,4	6,9	5,1
7	"	2,3,4,5,6-pentametilbencilamina	32	198-199	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O	81,35	8,5	4,7	81,4	9,6	7,7
8	"	N-(3-aminopropil)morfolina	33	96	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	68,7	8,4	10,7	68,8	8,5	10,8
9	"	p-clorobencilamina	34	108	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NOCl	73,9	5,7	5,7	74,2	5,7	5,9
10	"	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> - 	35	90-92	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	71,4	5,6	5,2	71,2	5,9	5,2
11	"	3-piridilmetilamina	36	114	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	74,3	6,2	12,4	74,5	6,3	12,4
12	"	cisteamina	37	95-97	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	61,5	6,6	7,2	61,5	6,8	7,1
13	salicilaldehído	3-piridilmetilamina	38	-	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	73,6	5,7	13,2	73,7	5,7	13,3
14	"	2-(2'-piridil)etilamina	39	120	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	-	-	-	-	-	-
15	"	2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-aminoetano	40	148 (sal. HCl)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	64,0	5,7	10,7	64,1	5,8	-
15	salicilaldehído	3-(N-morfolino)-1-aminopropano	41	160	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	71,6	6,7	4,9	71,6	6,7	-
20					C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	67,7	8,1	11,3	67,7	8,0	11,3

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II

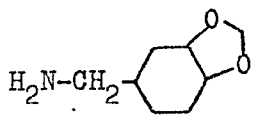
Ejemplo número	Compuesto carbonílico	Amina	Producto nº de la Tabla I	p.f. °C
1				
5	1 (h) 2-hidroxiacetofenona	cloranfenicol (base libre)	26	204-206
	2 (h) "	DL-norefedrina	27	128
	3 (h) salicilaldehido	cloranfenicol (base libre)	28	178-180
	4 (h) "	DL-morefedrina	29	180(desc.)
10	5 (h) tetraciclina	bencilamina	30	188(desc.)
	6 2-hidroxiacetofenona	2-(3',4'-dimetoxifenil)etilamina	31	108
	7 "	2,3,4,5,6-pentametilbencilamina	32	198-199
	8 "	N-(3-aminopropil)morfolina	33	96
15	9 "	p-clorobencilamina	34	108
	10 "		35	90-92
20	11 "	3-piridilmetilamina	36	114
	12 "	cisteamina	37	95-97
	13 salicilaldehido	3-piridilmetilamina	38	-
	14 "	2-(2'-piridil)etilamina	39	120
25				148 (s HC)
	15 "	2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-aminoetano	40	37
30	16 salicilaldehido	3-(N-morfolino)-1-aminopropano	41	160

TABELA II

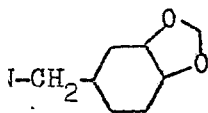
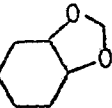
Amina	Produto nº de la Tabla I	p.f. °C	Fórmula em pirica	Análisis					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
ranfenicol (base libre)	26	204-206	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	61,8	5,45	8,5	61,5	5,4	8,3
norefedrina	27	128	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	75,8	7,1	5,2	75,75	6,80	5,3
ranfenicol (base libre)	28	178-180	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	60,75	5,1	8,9	60,65	5,1	8,6
morefedrina	29	180 (desc.)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> HCl	65,9	6,2	4,8	65,7	6,1	4,9
cilamina	30	188 (desc.)	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	63,15	6,0	7,6	63,5	6,1	7,6
3',4'-dimetoxi nil)etilamina	31	108	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	72,2	7,0	4,7	72,4	6,9	5,1
,4,5,6-pentame lbencilamina	32	198-199	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO	81,35	8,5	4,7	81,4	9,6	7,7
3-aminopropil) rfolina	33	96	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	68,7	8,4	10,7	68,8	8,5	10,8
lorobencilamina	34	108	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NOCl	73,9	5,7	5,7	74,2	5,7	5,9
 I-CH <sub>2</sub> - 	35	90-92	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	71,4	5,6	5,2	71,2	5,9	5,2
piridilmetilamina	36	114	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	74,3	6,2	12,4	74,5	6,3	12,4
steamina	37	95-97	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	61,5	6,6	7,2	61,5	6,8	7,1
piridilmetilamina	38	-	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	73,6	5,7	13,2	73,7	5,7	13,3
(2'-piridil)etil- amina	39	120	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	-	-	-	-	-	-
		148 (sal HCl)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	64,0	5,7	10,7	64,1	5,8	-
(3',4'-dimetoxi- fenil)-1-amino- etano	40	37	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	71,6	6,7	4,9	71,6	6,7	-
(N-morfolino)-1- aminopropano	41	160	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	67,7	8,1	11,3	67,7	8,0	11,3

TABLA II (continuación)

Ejemplo número	Compuesto carbonílico	Amina	Producto no de la Tabla p.f. °C	Fórmula empírica	Análisis					
					Calculado			Encontrado		
					C	H	N	C	H	N
17	5-bromo-2'-hidroxibenzaldehído	2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-aminoetano	42 84	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br	56,0	4,9	3,8	56,2	5,0	-
18	"	3'-piridilmetilamina	43 123	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	53,6	3,8	9,6	53,8	3,8	-
19	"	Bencilamina	44 85-86	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ONBr	57,9	4,1	4,8	57,9	4,2	-
20	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído	2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-aminoetano	45 93-94	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	57,6	4,8	3,95	57,3	4,9	-
21	13-hidroxi-α-naftaldehído	3'-piridilmetilamina	46 138	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	77,9	5,3	10,7	77	5,3	-
22	13-hidroxi-α-naftaldehído	Bencilamina	47 96	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO	82,75	5,7	5,4	82,8	5,7	-
23	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído	"	48 98	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NOCl <sub>2</sub>	60,0	3,9	5,0	60,0	4,0	-
24	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído	3'-piridilmetilamina	49 92	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub>	55,0	3,6	-	55,61	3,5	-
25	"	p-cianofenil-metilamina	50 136	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub>	59,0	3,3	-	59,1	-	-
26	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído	4'-piridilmetilamina	51 138	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	53,6	3,8	-	53,6	3,8	-
27	salicilaldehído	"	52 143	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	73,6	5,7	-	73,7	5,7	-
28	2-hidroxiacetofenona	p-cianofenilmetilamina	53 121	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	76,8	5,6	-	77,0	5,7	-
29	5-bromo-2-hidroxibenzaldehído	"	54 118	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	57,1	3,5	-	57,2	3,6	-
30	salicilaldehído	"	55 79-81	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	76,3	5,1	-	76,3	5,0	-
31	3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehído	bencilamina	56 102	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NOBr <sub>2</sub>	45,5	3,0	-	45,6	3,0	-
32	2-hidroxiacetofenona	1-amino-1-cianoetano	57 140	-	-	-	-	-	-	-
33	2,4,6-trihidroxiacetofenona	bencilamina	58 152	-	-	-	-	-	-	-

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

TABLA II

Ejemplo número	Compuesto carbonílico	Amina	Producto nº de la Tabla I	p.f.	
5	17	5-bromo-2'-hidroxibenzaldehido	2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-aminoetano	42	8
	18	"	3'-piridilmetilamina	43	12
	19	"	Bencilamina	44	85-8
	20	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehido	2-(3',4'-dimetoxifenil)-1-aminoetano	45	93-9
10	21	13-hidroxi- $\alpha$ -naptaldehido	3'-piridilmetilamina	46	13
	22	13-hidroxi- $\alpha$ -naptaldehido	Bencilamina	47	9
	23	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehido	"	48	9
15	24	3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehido	3'-piridilmetilamina	49	9
	25	"	p-cianofenil-metilamina	50	13
	26	5-bromo-2-hidroxibenzaldehido	4'-piridilmetilamina	51	13
	27	salicilaldehido	"	52	14
20	28	2-hidroxiacetofenona	p-cianofenilmetilamina	53	12
	29	5-bromo-2-hidroxibenzaldehido	"	54	11
	30	salicilaldehido	"	55	79-
	31	3,5-dibromo-2-hidroxibenzaldehido	bencilamina	56	10
25	32	2-hidroxiacetofenona	1-amino-1-cianoetano	57	14
	33	2,4,6-trihidroxiacetofenona	bencilamina	58	15

En resumen, la Patente de Invención que se solicita

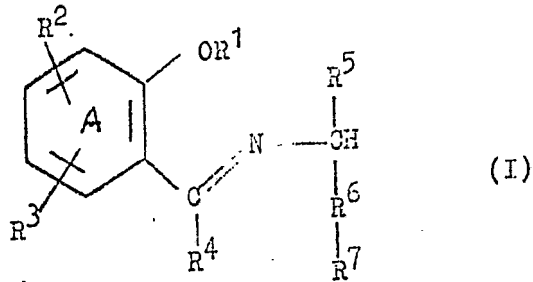
TABLA II (continuación)

Amina	Produc- to nº de la Tabla I	p.f. °C	Fórmula em pírica	Análisis					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
2-(3',4'-dimetoxi- Fenil)-1-aminoetano	42	84	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>3</sub> Br	56,0	4,9	3,8	56,2	5,0	-
3'-piridilmetilamina	43	123	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	53,6	3,8	9,6	53,8	3,8	-
Bencilamina	44	85-86	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ONBr	57,9	4,1	4,8	57,9	4,2	-
2-(3',4'-dimetoxife- nil)-1-aminoetano	45	93-94	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	57,6	4,8	3,95	57,3	4,9	-
3'-piridilmetilamina	46	138	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	77,9	5,3	10,7	77	5,3	-
Bencilamina	47	96	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO	82,75	5,7	5,4	82,8	5,7	-
"	48	98	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NOCl <sub>2</sub>	60,0	3,9	5,0	60,0	4,0	-
3'-piridilmetilamina	49	92	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub>	55,0	3,6	-	55,61	3,5	-
p-cianofenil-metilamina	50	136	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OCl <sub>2</sub>	59,0	3,3	-	59,1		-
4'-piridilmetilamina	51	138	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	53,6	3,8	-	53,6	3,8	-
"	52	143	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	73,6	5,7	-	73,7	5,7	-
p-cianofenilmetil- amina	53	121	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	76,8	5,6	-	77,0	5,7	-
"	54	118	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OBr	57,1	3,5	-	57,2	3,6	-
"	55	79-81	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	76,3	5,1	-	76,3	5,0	-
bencilamina	56	102	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NOBr <sub>2</sub>	45,5	3,0	-	45,6	3,0	-
1-amino-1-cianoetano	57	140	-	-	-	-	-	-	-
bencilamina	58	152	-	-	-	-	-	-	-

ente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas bases de Schiff de fórmula:



donde

$R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

$R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior o bien  $R^2$  y  $R^3$  están unidos a átomos de carbono adyacentes en el núcleo bencénico A y juntos representan un anillo carbocíclico fusionado al núcleo bencénico A;

$R^4$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o azaalquilo o un grupo arilo sustituido o no sustituido o bien  $R^4$  junto con  $R^3$  forman un anillo no aromático fusionado al núcleo bencénico A, cuyo anillo no aromático puede a su vez estar fusionado a otros anillos;

$R^5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo ácido carboxílico;

$R^6$  es un enlace carbono-carbono o carbono-hidrógeno, un grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), un grupo hidroximetileno ( $-\text{CHCH}-$ ) o un grupo mercaptometileno ( $-\text{CHSH}$ ) y

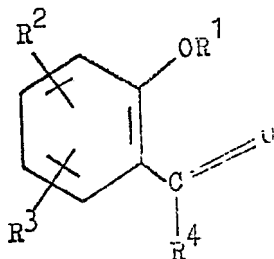
1

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido, un grupo arilo o arilo sustituido o un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, cuyo procedimiento se caracteriza por ha-

5

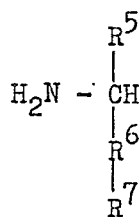
cer reaccionar un compuesto carbonílico de fórmula:

10



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado definido anteriormente, con una amina de fórmula:

15



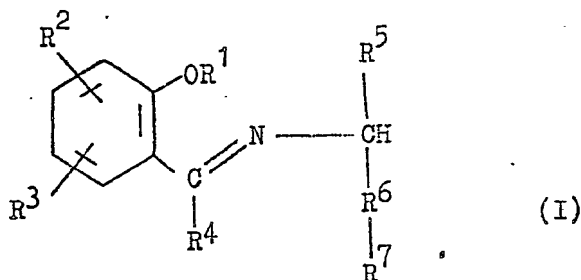
donde R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos anteriormente, en presencia de un alcohol inferior como disolvente.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol inferior es etanol.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula:

25



30

1 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y

$R^2$  y/o  $R^3$  es un átomo de halógeno o

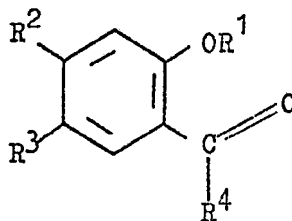
5  $R^2$  y/o  $R^3$  forman parte de un anillo fusionado al núcleo bencénico A;

$R^5$  es un grupo alquilo inferior o hidroxialquilo inferior o

10  $R^7$  es un grupo piridilo, piridilo sustituido, morfolino, morfolino sustituido, alcarilo, alcoxiarilo, nitrofenilo, halofenilo o cianofenilo.

4. Un procedimiento para la preparación de compuestos según la reivindicación 3 donde  $R^5$  es un átomo de hidrógeno, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto carbonílico de fórmula:

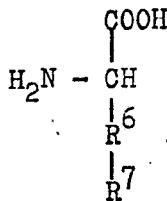
15



20

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con un aminoácido de fórmula:

25



30 *pe* donde  $R^6$  y  $R^7$  tienen los significados definidos en la reivindicación 3.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN

1 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BASES DE SCHIFF.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintisiete páginas m canografiadas.

5

Madrid, 30 de abril de 1975

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25



30