

7

325304

P.- 31.566

Case nº 251 h



325304

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, entidad norteamerica, establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIOXIL OXIMAS O-SUSTITUIDAS"

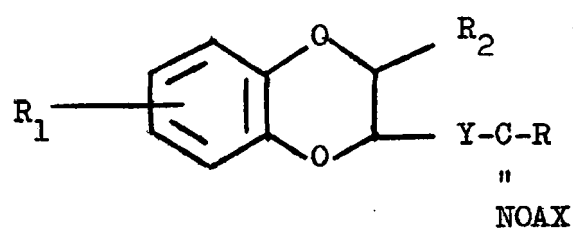
La presente invención se refiere a nuevos derivados del 1,4-benzodioxano, y a procedimientos para prepararlos. Más particularmente, se refiere a benzodioxil oximas O-sustituídas, a los procedimientos para producir tales compuestos, y a sus usos farmacéuticos.

5

Los compuestos de la presente invención pueden representarse por la fórmula siguiente:



325304



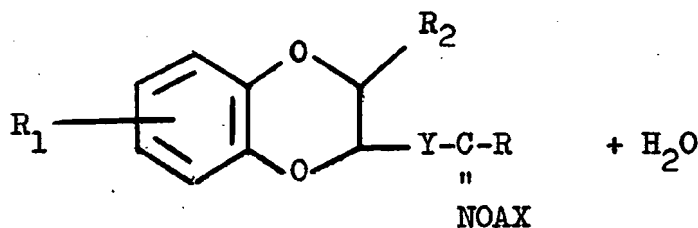
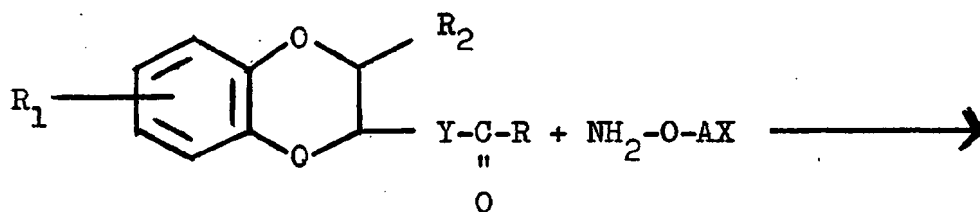
5

en la que Y es un enlace químico o un alcoholeno inferior de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, isopropileno y butileno, R es hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o arilo inferior, R₁ es al menos un sustituyente nuclear seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, nitro, amino, alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, tio-alcoholo inferior, fenilo-alcoholo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior, R₂ es hidrógeno, alcoholo inferior tal como metilo o etilo, fenilo, fenilo sustituido en el núcleo, tal como fenilo sustituido por halógeno, o un aralcoholo tal como un fenilo-alcoholo inferior incluyendo bencilo y fenetilo, A es un enlace químico, o un alcoholeno de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y X es hidrógeno, alquenilo inferior, arilo, hidroxilo, ciano o amino terciario o cíclico, pero cuando X es hidroxilo, ciano o amino, A es un alcoholeno.

25

Los compuestos pueden producirse tratando una benzodioxil cetona con una alcoxiamina apropiada o un halogenohidrato de alcoxiamina. El procedimiento puede representarse como sigue:

325304



en el que todos los símbolos son tal y como se han descrito anteriormente.

15 La reacción anteriormente descrita se lleva a cabo preferiblemente disolviendo cantidades equimolares de la 1,4-benzodioxil cetona y el clorhidrato de alcoxiamina adecuado, en un disolvente tal como la piridina, que también actúa como un aceptor de ácido. La mezcla se calienta a reflujo hasta que la reacción es sustancialmente completa (por ej. hasta seis horas o más), después se enfría y se diluye con un exceso de agua. El aceite que se separa se extrae en un disolvente tal como el tetracloruro de carbono, los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separa después a presión reducida y el residuo se destila para producir la oxima O-sustituída.

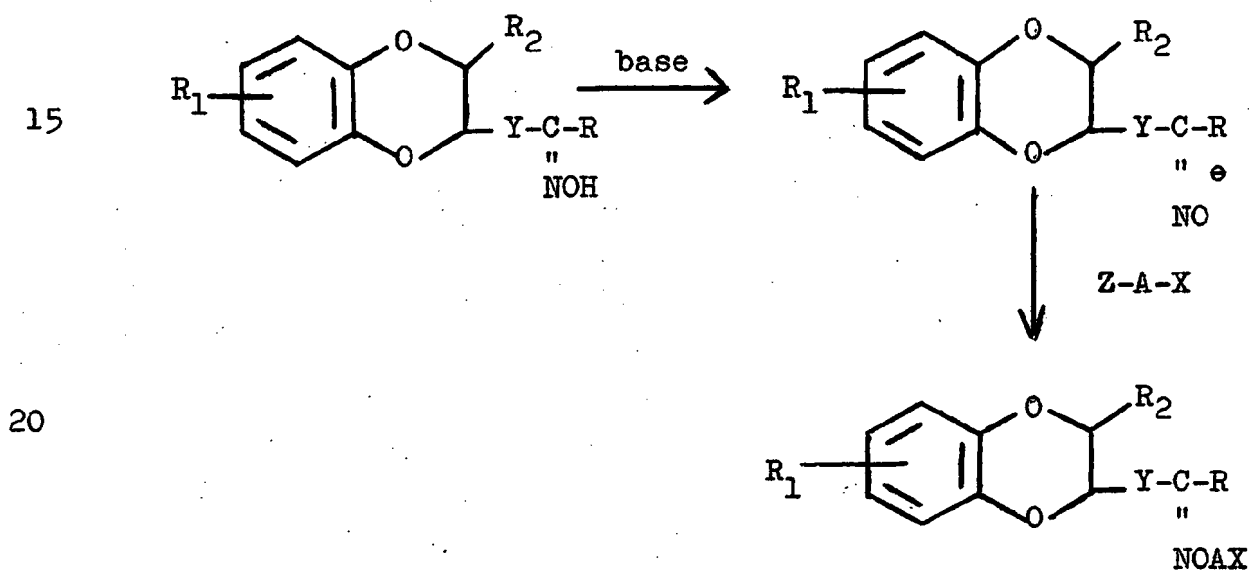
20 Ejemplos de las alcoxiaminas y de los halogenohidratos de alcoxiamina que pueden emplearse en el procedimiento son los siguientes:

30 clorhidrato de metoxiamina,



butoxiamina,
 clorhidrato de propoxiamina,
 aliloxiamina,
 clorhidrato de gamma-hidroxi propoxiamina,
 5 clorhidrato de benciloxiamina, y
 gamma-fenilpropoxiamina.

Los compuestos en los que X es amino pueden pro-
 ducirse también tratando la oxima con una base para for-
 mar el anión de la oxima, y tratándolo con un éster ami-
 10 noalcohílico apropiado. El procedimiento puede represen-
 tarse como sigue:



donde X es amino, Z es halógeno, tal como cloro o bromo,
 25 o un grupo tosiloxi, A es alcohileno, y los demás símbo-
 los son como se ha descrito anteriormente.

La reacción anteriormente descrita se realiza
 preferiblemente tratando la oxima con una base adecuada,
 tal como etóxido de sodio, para formar el anión de oxima,
 30 y tratando después el anión con un éster aminoalcohílico

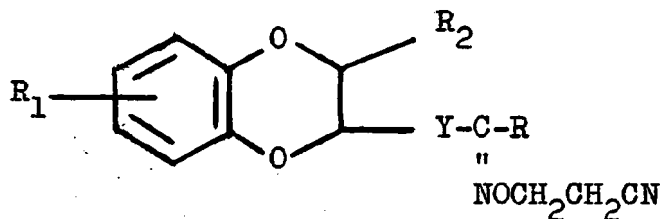
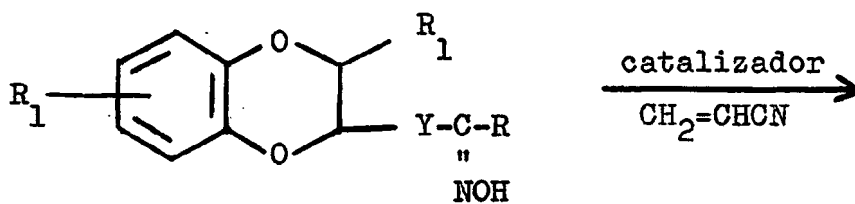


en un disolvente, tal como el tolueno, para formar la oxima O-sustituída. La reacción se favorece empleando temperaturas elevadas, y se prefieren las condiciones de reflujo. Cuando la reacción es sustancialmente completa, la mezcla de reacción se enfría, y el producto se aísla por medios convencionales, tal como la extracción con disolventes.

Ejemplos de los ésteres aminoalcohólicos que pueden emplearse en el procedimiento anterior, son los siguientes:

tosilato de dimetilaminoetilo,
cloruro de dimetilaminoetilo,
cloruro de gamma-dimetilaminopropilo,
bromuro de gamma-dimetilaminopropilo,
cloruro de diisopropilaminoetilo,
bromuro de beta-(4-hidroxiletíl-1-piperazinil) etilo,
cloruro de beta-(N-bencil-N-metilamino)etilo,
cloruro de beta-(N,N-dibencilamino)propilo,
cloruro de beta-(1-pirrolidil)etilo, y
cloruro de gamma-(1-piperidil)propilo.

Los compuestos en los que X es ciano y A es alcoholeno pueden producirse tratando la oxima con un nitrilo no saturado en alfa,beta, en presencia de un catalizador tal como el hidróxido de benciltrimetil amonio. El procedimiento puede representarse como sigue:



en el que todos los símbolos tienen sus significados indicados.

15 Ejemplos de las benzodioxil oximas O-sustituídas que pueden prepararse por los procedimientos anteriormente descritos son las siguientes:

- 20 2-acetil-1,4-benzodioxano O-benciloxima,
 2-acetil-1,4-benzodioxano O-cianoetiloxima,
 2-acetil-1,4-benzodioxano O-3-fenilpropiloxima,
 2-acetil-1,4-benzodioxano O-3-hidroxi-propiloxima,
 2-acetil-1,4-benzodioxano O-alcoholoxima,
 2-acetil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 2-formil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 2-acetonil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 25 2-benzoil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 2-fenilacetil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 2-acetil-3-metil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 2-propionil-3-etil-1,4-benzodioxano O-metiloxima,
 y
 30 O-gamma-(N,N-dimetilamino)propil 2-(1,4-benzodio

325304

- 7 ABR 1966



xil)metil cetoxima.

La preparación de las 1,4-benzodioxil cetonas y de las oximas se describe en detalle en la Patente U.S. No. 3.153.657.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención son potentes relajadores de los músculos del esqueleto, anticonvulsivos, analgésicos y tranquilizantes, como son las oximas de las que se derivan. No obstante, las oximas O-sustituídas son superiores a las oximas correspondientes, porque son sorprendentemente menos tóxicos que las oximas.

10 Se compararon la toxicidad de la 2-acetil-1,4-benzodioxano oxima y la de su derivado O-metilado administrando las drogas a ratones ICR machos (17-25 g.) en dosis variadas, observando la proporción de mortalidad, y realizando después un examen hematológico de los animales supervivientes.

15 Las drogas se suspendieron en agentes inertes de suspensión convencionales, y se administraron a los ratones según el siguiente plan de dosificación:

20

<u>Dosificación (mg/kg)</u>	<u>Nº de dosis diarias</u>
800	1
1000	1
1100	1
1200	1
25 1300	1
1400	1
1500	1
1600	2
30 1000	2

De los diez animales que recibieron la oxima ma
triz original, seis murieron antes de terminar el ensayo.
Todos los ratones supervivientes tenían reticulocitosis,
y se observaron muchos cuerpos de Heinz en la sangre de
5 los animales. Además, los glóbulos rojos de la sangre ha-
bían aumentado de tamaño y se caracterizaban por una acro
mia central.

Por el contrario, el grupo de animales que reci
bió la oxima O-metilada no experimentó mortalidad alguna,
10 y solamente dos de los ratones tenían una ligera reticulo
citosis. Además, no se registró evidencia alguna de forma
ción de cuerpos de Heinz en la sangre de ninguno de los
animales.

Los compuestos pueden administrarse a los anima
15 les en forma de compuestos puros. Sin embargo, para obte
ner una relación más práctica de tamaño a dosis, uno o
más de los compuestos se combina generalmente con un vehí
culo farmacéutico adecuado, y se transforma en formas de
dosis unitarias. Estas formas de dosificación pueden pre
20 pararse bien para administración oral o parenteral. No
obstante, se prefiere la vía oral de administración.

Pueden emplearse vehículos farmacéuticos que
sean líquidos o sólidos. El vehículo líquido preferido es
el agua. Sin embargo, en el caso de que el compuesto no
25 sea soluble en agua ni miscible con ella, puede emplearse
un disolvente orgánico tal como el glicol de propileno.
Si se desea, pueden incluirse sustancias aromatizantes.

Pueden emplearse vehículos farmacéuticos sóli
dos, tal como el almidón, azúcar y talco, para formar pol
30 vos. Estos polvos pueden emplearse como tales, o pueden



transformarse en tabletas o emplearse para llenar cápsulas de gelatina. En la formación de las tabletas pueden emplearse lubricantes adecuados tales como el estearato de magnesio, aglomerantes tales como la gelatina, y agentes desintegradores tales como el carbonato de sodio en combinación con ácido cítrico.

Las formas unitarias de dosificación, tales como las tabletas y las cápsulas, pueden contener cualquier cantidad inocua y efectiva predeterminada de uno o más de los ingredientes activos en forma de una sal de adición de ácido no tóxica, y pueden administrarse una o más de una vez a intervalos regulares. No obstante, tales formas unitarias de dosis, han de contener generalmente una concentración de 0,1% a 50% en peso de uno o más de los agentes activos. Es aconsejable que tales formas unitarias de dosis contengan aproximadamente de 5 a 300 mg de los ingredientes activos.

Una tableta típica podría tener la siguiente composición:

	<u>mg.</u>
2-acetil-1,4-benzodioxano O-metiloxima	10
Almidón U.S.P. (+)	57
Lactosa U.S.P. (+)	73
Talco U.S.P. (+)	9
Acido esteárico	6

(+) U.S.P. = Farmacopia de los Estados Unidos

Los polvos (1), (2) y (3) se transforman en bolas irregulares, después se granulan, se mezclan con (4) y (5), y se transforman en tabletas.

325304

-7 ABR 1962



Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la invención:

Ejemplo 1

5

2-acetil-1,4-benzodioxano

A 145 g. (1,35 moles) de catecol en 750 cc. de disolución acuosa al 12% de hidróxido de potasio técnico, se añaden 288,9 g. (1,35 moles) de 3,4-dibromo-2-butanona. La mezcla se agita durante 18 horas, después de lo cual se separan las capas, y la capa acuosa se somete a extrac
10 ción con 3 porciones de 200 cc. de éter. La capa aceitosa y los extractos en éter se combinan y se lavan a fondo con disolución de hidróxido de sodio al 10%. Después de un lavado con agua y de secar sobre carbonato de potasio anhidro, el disolvente se separa bajo presión reducida y
15 el residuo se destila para producir 102 g. de producto, de p. de ebul. 89-90°C (0,3 mm.).

Ejemplo 2

20

2-acetil-1,4-benzodioxano O-metiloxima

Una mezcla de 21,4 g. (0,12 moles) de 2-acetil-1,4-benzodioxano, 10 g. de clorhidrato de metoxiamina, y 120 ml. de piridina se somete a reflujo durante 6 horas, se enfría y se diluye con 750 ml. de agua. El aceite que
25 se separa se extrae en tetracloruro de carbono, los extractos orgánicos se lavan con agua y después se secan sobre sulfato de magnesio. La separación del disolvente a presión reducida y la destilación del residuo da 2-acetil-1,4-benzodioxano O-metiloxima, de p. de ebul. 70-73°C
30 (0,02 mm.)

325304

Anál. Calculado para $C_{11}H_{13}NO_3$: C, 63,75; H, 6,32;
N, 6,76.

Encontrado: C, 63,72; H, 6,18; N, 6,11.

5 En la tabla que sigue se describen otros compues
tos preparados por el procedimiento del Ejemplo 2:

325304



TABLA 1

R	P. de ebul. °C	Calculado, % Encontrado, %
$\phi-(\text{CH}_2)_3-$	170°/0,5 mm.	73,28 72,98
$\text{HO}(\text{CH}_2)_3-$	141-142°/0,15 mm	62,13 62,20
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	100-101°/0,2 mm.	66,93 66,88
$\phi-\text{CH}_2-$	166-168°/0,9 mm.	72,07 72,26
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$	94-96°/0,1 mm.	67,42 67,34
		6,80 6,65
		6,82 6,90
		6,48 6,83
		4,95 5,20
		5,62 5,70

325304

Ejemplo 32-acetil-1,4-benzodioxano O-beta-cianoetiloxima

5 A una mezcla agitada de 29,0 g. (0,15 moles) de
la 2-acetil-1,4-benzodioxano oxima, 180 ml. de benceno y
1,7 ml. de hidróxido de benciltrimetil amonio acuoso al
40%, se añaden gota a gota 8,8 g. (0,165 moles) de acriló
nitrilo. La mezcla se agita durante 16 horas a 40-50°C,
se separa por decantación de una pequeña cantidad de mate
10 rial alquitranoso, y se evapora el disolvente. El residuo
se disuelve en éter, se lava con 2 x 25 ml. de agua y la
disolución se seca sobre sulfato de magnesio. La separa
ción del éter da un residuo de 35,4 g. (95,6%). Una parte
alícuota de 7,0 g. se destila a través de una columna de
15 5 cm. para dar 2-acetil-1,4-benzodioxano O-beta-cianoeti
loxima en forma de un aceite viscoso, de p. de ebul.
140-141°C (0,01 mm.)

Anál. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_3$: C, 63,41; H, 5,73;
N, 11,38

20 Encontrado: C, 63,58; H, 5,79; N, 11,61

Ejemplo 4O-gamma-(N,N-dimetilamino)propil 2-(1,4-benzodioxil)metil
cetoxima

25 A una disolución de 2,3 g. (0,1 moles) de sodio
en 100 ml. de etanol se añaden 19,3 g. (0,1 moles) de me
til 2-(1,4-benzodioxil)cetoxima. El alcohol se separa bajo
presión reducida y se sustituye por tolueno seco. Se agita
la suspensión resultante y se añaden 14,6 g. (0,12 moles)
30 de cloruro de gamma-dimetilaminopropilo recientemente des



5 tilado en 125 ml. de tolueno seco, y la mezcla se agita a reflujo durante dieciséis horas. Los sólidos se separan por filtración y los líquidos de filtrado se evaporan, y los residuos se destilan bajo presión reducida, produciendo O-gamma-(N,N-dimetilamino)propil 2-(1,4-benzodioxil) metil cetoxima, de p. de ebul. 123-128°C a 0,03 mm.

Anál. Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_3$: N, 10,07.

Encontrado: N, 9,24

10 Se prepara la sal de fumarato, y tiene un p. de f. de 127-129°C

Anál. Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_7$: C, 57,86; H, 6,64;

N, 3,55

Encontrado: C, 57,82; H, 6,81; N, 3,62

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 19 de Julio de 1.965, bajo el número 473.208, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

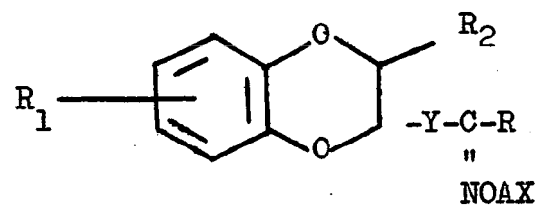
N O T A

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

24 1.- Un procedimiento para preparar benzodioxil oximas O-sustituídos de la fórmula general

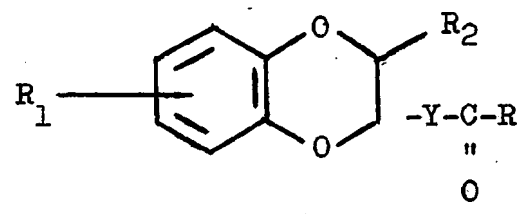
3253047

7 ABR 1958



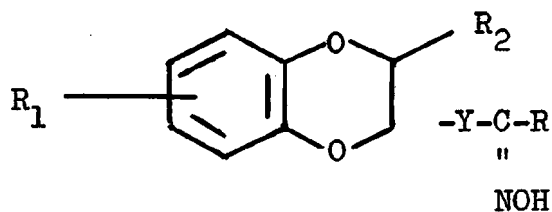
en la que Y es un enlace químico o un alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono, R es hidrógeno, alcoholo inferior o arilo, R₁ es al menos un sustituyente nuclear seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, nitro, amino, alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenoxi, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, alcoholo inferior-tio, fenilo-alcoholo inferior, alquenilo inferior y alquinilo inferior, R₂ es hidrógeno, alcoholo inferior, fenilo, fenilo sustituido en el núcleo o aralcoholo, A es un enlace químico o un alcoholeno de 1 a 4 átomos de carbono, y X es hidrógeno, hidroxilo, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, ciano o amino, y A es un alcoholeno cuando X es ciano, amino o hidroxilo, método que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

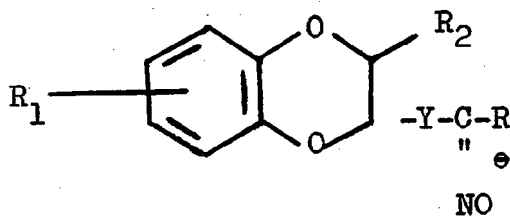


con un compuesto de la fórmula NH₂-O-AX ó (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

325304 - 7



con una base, para formar el anión



y tratar después dicho anión con un éster aminoalcohólico de la fórmula Z-A-X en la que Z es halógeno o tosiloxi.

5 2.- Un procedimiento para preparar benzodioxil oximas O-sustituídas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, - 7 ABR. 1950

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poderes