

531728

P-32.959

Skorcz-Case No.253h



293

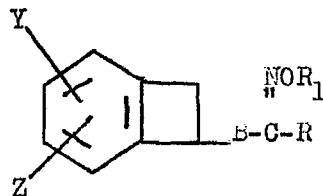
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR OXIMAS O-SUSTITUIDAS DE BENZOCCI-
 CLOBUTENILCETONA"

La presente invención se refiere a benzociclobutenos. --
 Más en particular, la invención trata de nuevas oximas O-susti-
 tuídas de benzociclobutenilcetona, procedimientos para produ-
 cir tales compuestos, y usos medicinales de los compuestos.

5 Según la presente invención, se proporcionan nuevos ben-
 zociclobutenos, de fórmula:



10

**POOR
QUALITY**

295



donde Y y Z representan hidrógeno, alcoxi inferior tal como -
metoxil, etoxil y proxi, tioalcohilo inferior tal como tiome-
tilo y tioetilo, metiléndioxi y trifluorometilo; R representa
un alcohilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, tal como me-
5 tilo, etilo, propilo y hexilo, un cicloalcohilo tal como los
que tienen de 3 a 7 carbonos en el anillo, incluyendo ciclo--
propilo, ciclopentilo y ciclohexilo, un arilo tal como fenilo,
o un fenilo sustituido en el núcleo, o un aralcohilo tal como
fenil-alcohilo inferior, incluyendo bencilo y fenetilo; B es
10 un enlace químico sencillo, o un alcohileno inferior, rectilí-
neo o ramificado, que tiene hasta v carbonos en cadena, tal -
como metileno, etileno, isopropileno y butileno; y R₁ es un -
grupo alcohilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, tal como
metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo, un grupo cicloal-
15 cohilo tal como aquellos que tienen de 3 a 7 átomos de carbo-
no en el anillo, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, un grupo cicloalcohol-al-
coholo inferior tal como ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo y
otros de tales grupos en los que el cicloalcohilo tiene de 3
20 a 7 átomos de carbono en el anillo, un acilo tal como acetilo,
benzoílo y fenilacetilo, un grupo arilo, incluyendo arilos --
sustituídos, tal como fenilo, p-metoxifenilo y 3,4-metiléndio-
xifenilo, alilo, propargilo, $-(CH_2)_2-O-R$, $-(CH_2)_2-O-COR$ y --
 $-(CH_2)_2N(R)_2$, o un grupo aralcohilo tal como los fenil-alcohi-
25 los inferiores, incluyendo bencilo, fenetilo y fenilisopropi-
lo.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden
preparar ventajosamente tratando una benzociclobutenocetona -
adecuada con hidroxilamina, para formar una oxima de benzoci-
30 clobutenocetona; formar un anión de la oxima, tratándola con



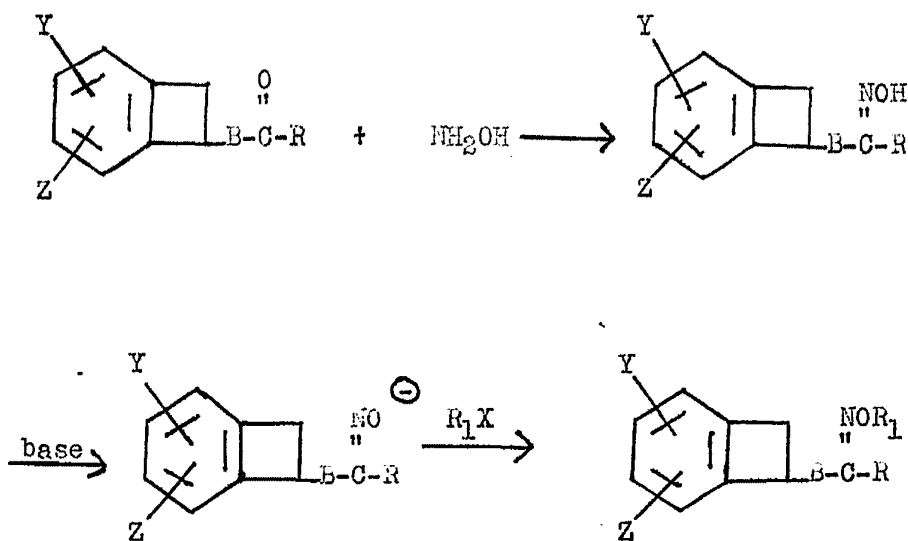
una base; y haciendo reaccionar el anión de oxima con un haluro de alcoholilo, haluro de acilo, éster alifático u óxido de alcoholileno, para formar la oxima O-sustituída.

Este procedimiento se puede representar de la siguiente forma:

5

10

15



donde Y, Z, R y R₁ tienen los valores asignados, y X es un halógeno reactivo, tal como bromo o cloro, o un tosilato, o R₁X es un óxido de alcoholileno.

20

25

Las cetonas se convierten en oximas por reacción con hidroxilamina, siendo aconsejable utilizar un medio de reacción orgánico en el que sean solubles los reaccionantes. La hidroxilamina se puede producir in situ por neutralización de una sal de hidroxilamina, tal como el clorhidrato. Para neutralizar el ácido desprendido de la sal de hidroxilamina, se pueden usar bases inorgánicas tales como los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, así como bases orgánicas tales como piridina.

30

Se pueden usar como medio de reacción alcoholes inferior

29 SEP. 1953

res, tal como etanol e isopropanol, así como otros disolventes orgánicos en los que sean solubles los reaccionantes, tal como tetrahidrofurano. La reacción es promovida por uso de temperaturas moderadamente elevadas, siendo particularmente adecuada la temperatura de reflujo. La reacción se completa sustancialmente en aproximadamente de 1 a 4 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se puede enfriar con agua helada, someter a extracción con éter, y cristalizar el producto aceitoso con un disolvente tal como ciclohexano.

Las oximas se convierten en sus aniones de oxima tratándolas con una base tal como hidruro sódico, sodamida, hidróxido sódico o hidróxido potásico. Luego se deja que el anión de oxima reaccione con un haluro de alcoholo, haluro de acilo, éster alifático u óxido de alcoholeno, formando las oximas O-sustituídas. Es aconsejable efectuar la reacción en un medio orgánico tal como tolueno, dimetilformamida o piridina, bajo condiciones de reflujo. Las oximas que se forman se pueden convertir en sus sales fisiológicamente aceptables de adición de ácido, tratando las bases con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido maleico o ácido fumárico.

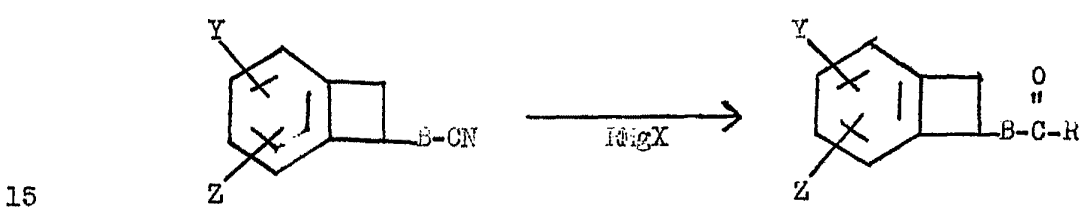
Son ilustración de algunas de las oximas O-sustituídas que se pueden preparar la O-acetil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, O-metil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, O-butil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, O-bencil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, O-alil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, y O-(2-hidroxipropil)-acetilbenzociclobuteno-oxima.

Son ilustración de algunas de las cetonas que se pueden emplear en el procedimiento las siguientes: 1-acetilbenzociclobutano, 1-(7-trifluorometilbenzociclobutenil) etil cetona, --

29 SEP 1952

1-metil-1-acetilbenzociclobuteno, 1-benzociclobutenil fenil -
cetona, 1-benzociclobutenil etil cetona, 1-benzociclobutenil
butil cetona, 1-benzociclobutenil bencil cetona, 1-benzociclo-
butenil ciclopropil cetona, 1-benzociclobutenil ciclohexil ce
5 tona, 1-bencil-1-acetilbenzociclobuteno, y 1-ciclohexil-1-ben
zociclobutenil butil cetona.

Estas cetonas se pueden producir haciendo reaccionar un
cianobenzociclobuteno con un reactivo de Grignard, para formar
un acil o cetobenzociclobuteno. Este procedimiento se puede -
10 representar de la siguiente forma:



donde X es un halógeno reactivo tal como cloro, bromo y yodo;
e Y, Z, B y R tienen los significados anteriormente asignados.

Algunos de los nitrilos de partida, que se pueden usar
20 en la preparación de las cetonas, son: 1-cianobenzociclobute-
no, 1-cianometilbenzociclobuteno, 1-(2-cianoetil)-benzociclo-
buteno, 1-(1-cianoetil)-benzociclobuteno, 1-(3-cianopropil)-
benzociclobuteno, 1-ciano-3-metilbenzociclobuteno, 1-ciano-6-
trifluorometilbenzociclobuteno, 1-cianometil-4,5-metiléndioxi
25 benzociclobuteno, 1-cianometil-3,4-dimetoxibenzociclobuteno,
1-ciano-1-metilbenzociclobuteno, 1-cianometil-1-etil-3-metoxi
benzociclobuteno, 1-(3-cianopropil)-1-bencil-6-trifluorometil
benzociclobuteno, y 1-cianometil-1-ciclopentilmetilbenzociclo
buteno.

30 Los nitrilos antes descritos se pueden preparar como se



29

describe en la literatura, haciendo reaccionar con cianoaceta-
to de etilo un alfa-halo-orto-halo tolueno sustituido de for-
ma adecuada en el núcleo, para formar 2-halobencilcianoaceta-
to de etilo; hidrolizando dicho compuesto, para formar ácido
5 2-halobencilcianoacético; calentando dicho compuesto en dime-
tilacetamida, para formar 3-(2-halofenil)-propionitrilo; y --
ciclando dicho compuesto con amida sódica en amoniaco líquido,
para formar un 1-cianobenzociclobuteno que tiene en el grupo
fenilo los mismos sustituyentes en el núcleo, Y y Z, que el -
10 material de partida. Véase Bunnett y Skorcz, J. Org. Chem., -
vol. 27, pág. 3836 (1962).

Las nuevas oximas O-sustituídas tienen actividad depre-
sora del sistema nervioso central, actividad tranquilizadora,
actividad analgésica y actividad relajadora de músculos del -
15 esqueleto, en los animales.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a
los animales y seres humanos en forma de compuestos puros. --
Sin embargo, es aconsejable combinar primero uno o más de los
compuestos con un vehículo farmacéutico adecuado, para conse-
20 guir una relación más satisfactoria entre tamaño y dosis.

Se pueden usar vehículos farmacéuticos que sean líqui-
dos o sólidos. El vehículo líquido preferido es el agua. En -
las soluciones se pueden incluir los materiales que se deseen
para dar sabor.

25 Para formar polvos se pueden usar vehículos farmacéuti-
cos sólidos tales como almidón, azúcar, talco y similares. --
Los polvos se pueden usar como tales, para administración di-
recta a un paciente, o, en vez de ello, se pueden añadir los
polvos a alimentos y líquidos adecuados, incluyendo el agua,
30 para facilitar su administración.



También se pueden usar los polvos para preparar tabletas, o para llenar cápsulas de gelatina. Para formar las tabletas se pueden usar lubricantes adecuados, tal como estearato de magnesio, aglutinantes tales como gelatina, y agentes desintegradores tales como carbonato sódico en combinación con ácido cítrico.

Las formas de dosis unitaria, tales como tabletas y cápsulas, pueden contener cualquier cantidad predeterminada adecuada de uno o más de los agentes activos, y se pueden administrar una o más de cada vez, a intervalos regulares. Sin embargo, tales formas de dosis unitaria deben contener generalmente una concentración de 0,1 a 10% en peso de uno o más de los agentes activos. Es aconsejable que las formas de dosis unitaria contengan aproximadamente de 5 a 150 mg de los agentes activos aquí descritos.

Una tableta típica puede tener la composición siguiente:

	O-metil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima	10 mg
	Almidón U.S.P.	57 mg
	Lactosa U.S.P.	73 mg
20	Talco U.S.P.	9 mg
	Acido esteárico	6 mg

Los polvos 1, 2 y 3 se mezclan, luego se granulan, se mezclan con 4 y 5, y se forman tabletas.

Se pueden preparar cápsulas llenando cápsulas de gelatina dura número 3 con los siguientes ingredientes, íntimamente mezclados:

	O-metil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima	5 mg
	Lactosa U.S.P.	200 mg
	Almidón U.S.P.	16 mg
30	Talco U.S.P.	8 mg

299



Se prefiere la vía oral para administrar los agentes ac
 tivos de la invención. Sin embargo, se pueden emplear otras -
 vías de administración, tal como la parenteral.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la -
 invención.

Ejemplo 1

1-acetilbenzociclobuteno

Al reactivo de Grignard preparado a partir de 5,8 g de
 magnesio y 31,5 g de yoduro de metilo, se añadieron, con refluj
 jo, 25,8 g de 1-citanobenzociclobuteno en 100 ml de éter. La
 mezcla se calentó durante 5 horas, y luego se enfrió; el com-
 plejo se descompuso con solución saturada de cloruro amónico.
 La evaporación de la solución en éter seco dió un líquido vis
 coso que se calentó en 100 ml de agua a 80°C durante 1 hora.
 La fase orgánica se recogió en éter, que se secó y evaporó. La
 destilación del residuo dió la cetona en forma de líquido in-
 coloro; p.eb., 93-103°C a 3,5 mm.

EJEMPLO 2

1-acetilbenzociclobuteno-oxima

A una solución fría de 2,4 g de clorhidrato de hidroxila
 mina y 2,8 g de acetato sódico en 80 ml de etanol acuoso al -
 50%, se añadieron gota a gota 4,7 g del 1-acetilbenzociclobu-
 teno en 15 ml de etanol. La solución se agitó en un baño de -
 hielo durante 2 horas, a temperatura ambiente durante 12 ho--
 ras, y finalmente se trajo a reflujo durante 1 hora. La evapo
 ración del disolvente dió un aceite que cristalizó al enfriar.
 La recristalización con n-hexano proporcionó la oxima en for-
 ma de sólido incoloro; p.f., 90-91,5°C.

Análisis.- Calc. para $C_{10}H_{11}NO$: C, 74,53; H, 6,88; N,

8,29



Hallado: C, 74,32; H, 6,82; N, 8,57

Ejemplo 3

O-acetil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima

5 Una solución fría de 1-acetilbenzociclobuteno-oxima (6,4 g, 0,04 moles) y trietilamina (4 g, 0,04 moles) en 100 ml de éter anhidro, se trata gota a gota con 3,2 g (0,04 moles) de cloruro de acetilo en 50 ml de éter. La mezcla resultante se agita durante la noche a 25°C. El clorhidrato de trietilamina se filtra y lava con éter, y las porciones de éter, combina--
10 das, se evaporan, dando 9,5 g de líquido. La destilación de este material proporciona O-acetil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, en forma de líquido de color paja; p.eb., 114-115°C -- (0,02 mm).

15 Análisis.- Calc. para $C_{12}H_{13}NO$: C, 70,92; H, 6,44; N, 6,89

Hallado: C, 70,95; H, 6,46; N, 6,91

Ejemplo 4

O-metil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima

20 Método A.- Una mezcla de 1-acetilbenzociclobuteno-oxima (7,5 g, 0,046 moles) y 1,9 g (0,05 moles) de amida sódica, en 25 ml de dimetilformamida, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora a 50°C, y se enfría. Se añade yoduro de metilo - (33 g, 0,23 moles); y la mezcla se agita durante 6 horas a --
25 25°C, se diluye con éter (300 ml) y se filtra. Después de un lavado concienzudo con agua, la solución se seca y evapora, - proporcionando 7,1 g de un líquido marrón. La elución de este material desde 200 g de alúmina, con n-hexano/benceno (5/1) -- dá la O-metil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, en forma de líquido incoloro.

30 Análisis.- Calc. para $C_{11}H_{13}NO$: N, 7,99

Hallado: N, 7,76



Método B.- Se trata a reflujo durante 6 horas una solución de 1-acetilbenzociclobuteno (10 g, 0,07 moles) y 5,7 g (0,07 moles) de clorhidrato de metoxiamina, en 60 ml de piridina. La solución enfriada se diluye con agua y se somete a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo se somete a extracción con ácido clorhídrico al 2%, se lava con agua, se seca y se evapora, dando 6,6 g de un líquido marrón. La elución de este material desde 200 g de alúmina, con n-hexano/benceno (5/1) dá la O-metil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, en forma de líquido incoloro.

Análisis.- Calc. para $C_{11}H_{13}NO$: N, 7,99

Hallado: N, 7,52

Ejemplo 5

O-butil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima

Este compuesto se prepara a partir de 11 g (0,075 moles) de la cetona afin, y 9,4 g (0,075 moles) de clorhidrato de O-butilhidroxilamina, en piridina, como se describe en el Ejemplo 2. Método b. La elución de los 14,5 g del producto crudo desde 350 g de alúmina, con n-hexano/benceno (5/1) dá la O-butil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima, en forma de líquido amarillo claro.

Análisis.- Calc. para $C_{14}H_{19}NO$: C, 77,38; H, 8,81; N, 6,45

Hallado: C, 77,51; H, 9,03; N, 6,38

Ejemplo 6

O-bencil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima

Este compuesto se prepara a partir de 9,0 g (0,056 moles) de 1-acetilbenzociclobuteno-oxima, 2,4 g (0,062 moles) de amida sódica y 5,4 g (0,074 moles) de cloruro de bencilo, en 40 ml de dimetilformamida, esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 2, Método A. La O-bencil-1-acetilbenzociclobuteno-



oxima cruda (16,5 g) se eluyó desde 450 g de alúmina, con n-hexano/benceno (4/1), en forma de líquido amarillo.

Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{17}NO$: C, 81,24; H, 6,86; N, 5,57

Hallado: C, 81,56; H, 6,72; N, 5,39

5

Ejemplo 7

O-alil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima

Este compuesto se sintetiza de la forma usual, a partir de 9,0 g (0,056 moles) de oxima I, 2,4 g (0,062 moles) de amida sódica y 20,4 g (0,168 moles) de bromuro de alilo, en 40 ml de dimetilformamida. El producto crudo (11,8 g) se eluye desde 350 g de alúmina, con n-hexano/benceno (3/1), y se purifica, produciendo O-alil-1-acetilbenzociclobuteno-oxima; p.e.b., 76-78°C (0,05 mm).

10

Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{15}NO$: C, 77,53; H, 7,51; N, 6,96

15

Hallado: C, 77,71; H, 7,59; N, 6,78

Ejemplo 8

O-(2-hidroxipropil)-1-acetilbenzociclobuteno-oxima

La síntesis se efectúa con 2,8 g (0,016 moles) de 1-acetilbenzociclobuteno-oxima, 0,8 g (0,02 moles) de amida sódica y 9,0 g (0,15 moles) de óxido de propileno, en 25 ml de dimetilformamida. El producto crudo (3,2 g) se eluye desde 70 g de alúmina, con benceno/éter (1/1). Una pequeña porción del aceite amarillo claro se purifica en un aparato de microdestilación y se analiza.

20

Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{17}NO_2$: C, 71,25; H, 7,81; N, 6,39

25

Hallado: C, 71,35; H, 7,97; N, 6,46

30

La presente solicitud que corresponde a la presente en Estados Unidos de América con fecha 18 de Octubre de 1965 bajo el número 497.498, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

29 SEP



N O T A

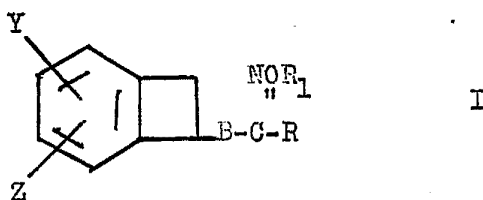
Los puntos de invención propio y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de In

5

vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para producir un compuesto de fórmula:

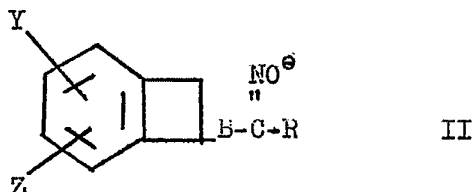
10



15

donde Y y Z representan hidrógeno, alcoxi inferior, tioalcoholo inferior, metiléndioxi y trifluorometilo; R representa un alcoholo inferior, un cicloalcoholo que tiene de 3 a 7 carbonos en el anillo, un arilo o un aralcoholo; B es un enlace químico sencillo, o un alcoholeno inferior rectilíneo o ramificado, que tiene hasta 4 carbonos en cadena; y R₁ es un grupo alcoholo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalcoholo, un grupo cicloalcoholoalcoholo inferior, un acilo, un grupo arilo, alilo, propargilo, hidroxialcoholo, $-(CH_2)_2-O-R$, $-(CH_2)_2-O-COR$ y $-(CH_2)_2N(R)_2$, o un aralcoholo; el cual procedimiento comprende formar un anión de fórmula:

25



30

y tratar el anión con un compuesto de fórmula R₁X, donde X es



un haluro o tosilato reactivo, o R_1X es un óxido de alcoholeno.

2.- Procedimiento para producir oximas O-sustituidas de benzociclobutenilcetona.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

29 SEP. 1966

P.A.

Alberto de Eizabua
Por Plena

MLG.