

352329

P-37.952

PHN 2386 C

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA **por 20 años**

a nombre de N.V. PHILIPS' GLOEILAMPENFABRIEKEN

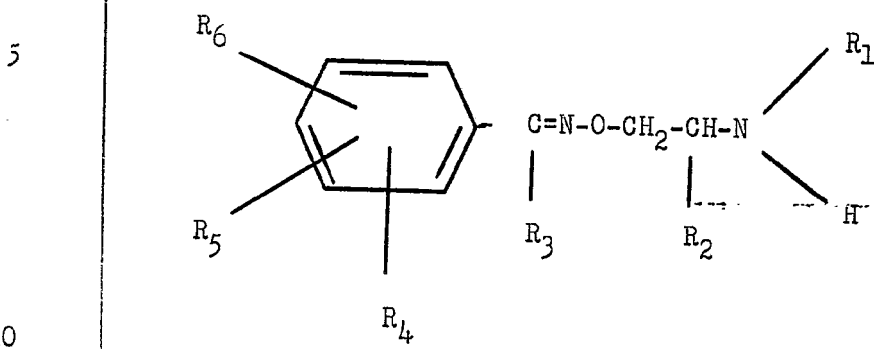
entidad / de nacionalidad holandesa

con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda

por: "UN METQDO DE PREPARAR NUEVOS ETERES DE OXIMA" (Clase Internacional C07a A61k)



El invento se refiere a nuevos compuestos de fórmula I



15 y a sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en la cual fórmula todos los sustituyentes pueden ser hidrógeno, mientras que R_1 y R_2 pueden ser además un grupo metilo, R_3 un grupo alcoholo, un grupo alcoxi-alcoholo, un grupo alcoholitioalcoholo, un grupo alcohol-sulfoxialcoholo o un grupo alcohol-sulfonalcoholo que tiene hasta 8 átomos de carbono, o un grupo bencilo, y R_4 , R_5 y R_6 pueden ser un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo alcoxi o un grupo alcoholitio que tiene hasta 6

20 átomos de carbono, un grupo benciloxi, -OH, NH_2 , un grupo monoalcoholamino o dialcoholamino, en que el grupo o grupos alcoholo contienen 1 ó 2 átomos de carbono, -CN o $-CF_3$, y dos de los sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 pueden representar cada uno un grupo meta-nitro o conjuntamente un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo metilenodioxi, un grupo etilenodioxi, un grupo benzo, un grupo piridino, un grupo indeno-1,2-, un grupo 1,4-benzotiazino-2,3 o un grupo 1,4-benzoxatiino-2,3, con la excepción de la sal de clorhidrato del compuesto en que cada uno de los R_5 y R_6

25 representa un átomo de cloro en orto, y cada uno de los R_1

30



1268

R_2 , R_3 y R_4 representa hidrógeno

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen interesantes propiedades farmacológicas. En particular, tienen una actividad central muy fuerte que se puede expresar tanto en forma de actividad anti-depresiva, sea o no causada por la inhibición de la monoamino-oxidasa, y en forma de una actividad sedante o anticonvulsiva.

En particular, los compuestos de acuerdo con el invento en los que tanto R_1 como R_2 representan un átomo de hidrógeno tienen una fuerte actividad.

El efecto inhibitor de la monoamino-oxidasa de los compuestos de fórmula I se encontró en experimentos en los que una cantidad del compuesto que había de ser ensayado fue administrada intraperitonealmente u oralmente a 5 ratones albinos machos. Una hora después de la administración, los animales fueron inyectados subcutáneamente con clorhidrato de triptamina en una cantidad de 250 mg/kg. Esta cantidad no provocó mortalidad en los animales que no había recibido el compuesto que había de ser ensayado, pero causó mortalidad en los animales que habían sido tratados, 18 horas después de la administración de clorhidrato de triptamina, se determinó cuantos animales tratados habían muerto. A partir de los resultados se determinó la DE_{50} .

El efecto antidepresivo de los compuestos de fórmula I fue determinado también en el ensayo de la tetrabenazina. En este ensayo, una cantidad del compuesto que había de ser ensayado fue administrada intraperitonealmente u oralmente a 5 ratones albinos machos. Después de 45 minutos, los animales fueron inyectados subcutáneamente.



con 80 mg por kg de tetrabenazina. Después de otros 45 minutos, se determinó el grado de ptosis y se comparó con la ptosis de animales que habían recibido solo tetrabenazina. A partir de los resultados se determinó la DE₅₀.

5 El efecto sedante de los compuestos de acuerdo con el invento se encontró en el ensayo de narcotización con hexobarbital. En este ensayo, un compuesto que había de ser ensayado fue administrado intraperitonealmente y oralmente, respectivamente. 60 minutos antes de una dosis de hexobarbital (30 mg/kg) que era justamente menos que narcótica. La inducción de la narcosis fue el criterio en cuanto a la actividad de la sustancia. La DE₅₀ fue calculada a partir de una serie de experimentos con dosis variables.

15 El efecto anticonvulsivo de compuestos de acuerdo con el invento contra el choque eléctrico supra-máximo fue determinado en ratones hembras 30 minutos después de una administración intraperitoneal ó 60 minutos después de una administración oral del compuesto que había de ser ensayado.

20 La influencia de los compuestos sobre el efecto convulsivo de una dosis supramáxima administrada intravenosamente de pentametileno-tetrazol (50 mg/kg) fue determinada también en ratones hembras 30 minutos después de una administración intraperitoneal o 60 minutos después de una administración oral de un compuesto.

25 Los compuestos antidepresivos de acuerdo con el invento son particularmente apropiados para utilizarse en la terapia de perturbaciones neuróticas y psicóticas, en particular del síndrome depresivo y también para el



tratamiento de perturbaciones psicosomáticas. Por lo tanto, las sustancias pueden ser administradas a pacientes deprimidos en calidad de psicoestimulante.

5 Los compuestos sedantes son excelentemente apropiados para utilizarse como un atarácico. Pueden ser utilizados satisfactoriamente para el tratamiento de fenómenos psiconeuróticos leves.

Los compuestos anticonvulsivos pueden ser utilizados en el tratamiento de pacientes epilépticos.

10 Los compuestos, incluyendo la sal de clorhidrato de O-(2-amino-etil)-2,6-diclorobenzaldoxima, pueden ser administrados de las formas convencionales después de haber sido transformados a una forma apropiada de administración. Pueden ser inyectados o pueden ser administrados oralmente o rectalmente. Como formas de administración se han de considerar por lo tanto, entre otras; líquidos para inyección, píldoras, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos y similares.

15 La manera, la cantidad y la frecuencia con que las sustancias han de ser administradas al paciente pueden variar para cada paciente individual, también de acuerdo con la gravedad de las perturbaciones. En general el profesional no tendrá ninguna dificultad para escoger la terapia correcta para un paciente dado.

20 La dosis de compuestos sedantes y antidepresivos será en general de 10 a 500mg. diarios para adultos. Como regla general, será suficiente una cantidad de 10 a 150 mg.

25 Los agentes anticonvulsivos de acuerdo con el invento serán administrados en general en dosis desde



100 a 500 mg. diarios.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento, incluyendo la sal de clorhidrato de O-(2-amino-etil)-2,6-diclorobenzaldoxima, pueden ser transformados de acuerdo con los métodos comúnmente utilizados en la farmacia para formar composiciones, por ejemplo, mezclando una sustancia activa con, o disolviéndola en, vehículos sólidos o líquidos.

10 En calidad de tales se han de considerar los vehículos convencionales, por ejemplo agua hecha isotónica con sangre, si se desea, por ejemplo, por medio de sal común, glicerina, creta, fosfato de calcio, lactosa, azúcar en forma de polvo, carbonato de calcio. En calidad de agentes de expansión en tabletas y en tabletas recubiertas se
15 pueden utilizar, por ejemplo, fécula de patata, fécula de maiz, raíz sagital (*amylum marantae*), carboximetil-celulosa, gelatina y goma de acacia.

20 En calidad de lubricantes se pueden utilizar talco, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Las composiciones para administración oral pueden contener además sustancias saporíferas, por ejemplo, azúcares o extracto de vainilla.

25 En calidad de agentes de conservación se pueden utilizar, por ejemplo, para-hidroxibenzoato de propilo y alcohol bencílico. Las composiciones pueden contener además sustancias tensioactivas, por ejemplo monoésteres, diésteres y triésteres de ácidos grasos superiores.

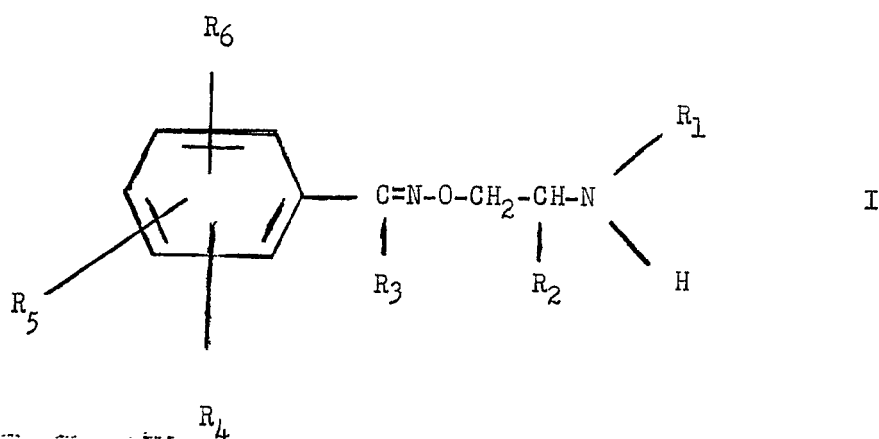
30 Como ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables con los que los compuestos pueden formar sales, se pueden mencionar: ácidos halohídricos, por ejemplo áci-



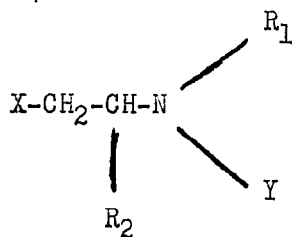
do clorhídrico, ácido bromhídrico, además otros ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido gálico.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados de acuerdo con métodos que son de por sí conocidos.

Por lo tanto, el invento se refiere también a un método de preparar nuevos éteres de oxima, caracterizado porque compuestos de la fórmula I



y sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en la cual fórmula todos los sustituyentes pueden ser hidrógeno mientras que R_1 y R_2 pueden representar además un grupo metilo, R_3 un grupo alcoholilo, un grupo alcoxilalcoholileno, un grupo alcoholiltioalcoholileno, un grupo alcoholilsulfoxialcoholileno, un grupo alcoholilsulfonalcoholileno que tiene hasta 8 átomos de carbono o un grupo bencilo, y R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno un átomo de halógeno, un grupo alcoholilo, un grupo alcoxi o un grupo alcoholitio



III

5

10

15

20

25

30

10-6-68

en que X es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de cloro, o un grupo tosiloxi e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo carbobenzoxi, el cual, después de la reacción de copulación, es separado por hidrólisis.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado. En calidad de tales se han de considerar, entre otros: alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, cetonas, por ejemplo acetona y metiletiletetona, y éteres, por ejemplo dioxano, dimetilglicol éter.

Cuando M, en la fórmula II es un átomo de hidrógeno, puede ser recomendable añadir un agente fijador de ácido a la mezcla de reacción. En calidad de tal se pueden mencionar, entre otros, alcoholatos, carbonato de potasio y carbonato de sodio, aminas terciarias, piridina y similares.

La temperatura de la mezcla de reacción puede variar entre límites bastante amplios. Como regla general, sin embargo, estará entre 0 y 50°C.

Las oximas de fórmula II pueden obtenerse de la manera convencional a partir de los correspondientes aldehidos o cetonas por medio de hidroxilamina. Los oximatos pueden ser preparados a partir de las oximas añadiendo las oximas, estén o no disueltas en alcohol, a

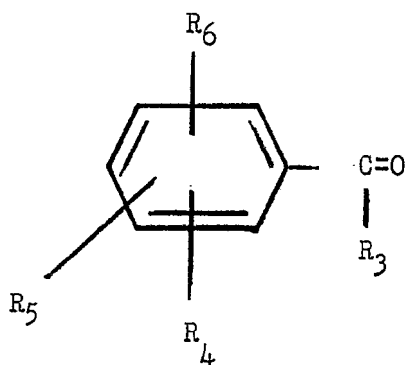


una solución de alcoholato o hidróxido de potasio o de sodio en alcohol.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden obtenerse alternativamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV

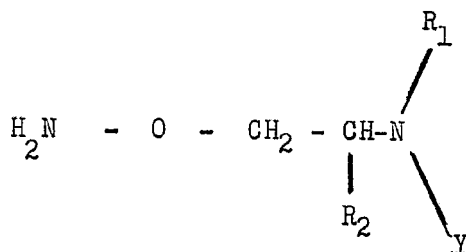
5

10



con un compuesto de fórmula V

15



20

en que Y es un átomo de hidrógeno, o un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcoxycarbonilo o un grupo carbobenzoxi, el cual, después de la reacción de copulación, es separado por hidrólisis.

25

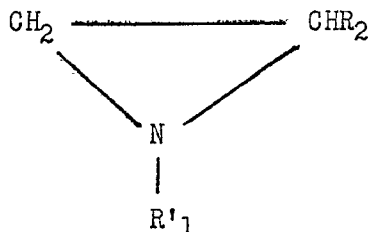
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado. En calidad de tal se pueden mencionar: alcoholes, piridina, dioxano, dimetilformamida, tetrahydrofurano y similares, o mezclas de los mismos. En general, la temperatura de reacción se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Un método alternativo de preparar compuestos de

30



acuerdo con el invento es aquel en que una oxima de fórmula II (M = H) es hecha reaccionar con una imina de fórmula VI

5



VI

10

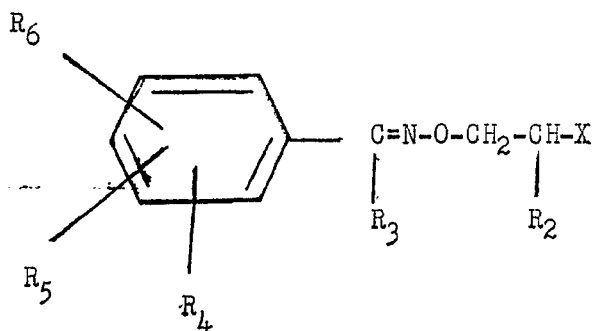
en que R'₁ es un grupo acilo que es separado después de la reacción, por hidrólisis.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo dioxano, benceno, etc.

15

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII

20



VII

25

en que X es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o un grupo tosiloxi, con amoníaco o metilamina.

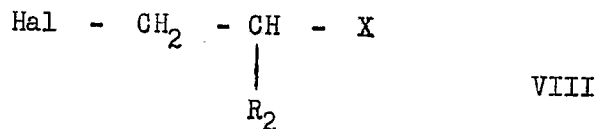
La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en alcoholes.

30

Las sustancias de partida de fórmula VII pueden obtenerse haciendo reaccionar oximas de fórmula II



(M = H) en la presencia de un agente fijador de ácido
con un compuesto halogenado de fórmula VIII



en que X tiene los mismos significados que en la fórmula
VII y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un
átomo de bromo. Cuando en la fórmula II uno o más de los
sustituyentes R₄, R₅ y R₆ son un grupo amino primario o
secundario y un grupo hidroxilo, respectivamente, éstos
están preferiblemente protegidos con un grupo acilo y un
grupo bencilo, respectivamente, los cuales grupos son
subsiguientemente separados por hidrólisis o hidrogenó-
lisis.

Con el fin de que se pueda llevar a efecto
el invento con facilidad, se describirán ahora con más
detalle ciertos ejemplos del mismo.

1.- Clorhidrato de 4'-metil-O-(2-aminoetil)
acetofenona-oxima.

Una solución de 3,23 g de diclorhidrato de
O-(2-aminoetil)hidroxilamina y 3,35 g de 4'-metilaceto-
fenona en una mezcla de 15 ml de piridina y 30 ml de
etanol absoluto fué calentada a reflujo durante 2 horas.
Acto seguido, el disolvente fue separado por destilación
en vacío y el residuo, después de disolver en un poco de
agua, fue lavado tres veces con dietiléter. Acto seguido,
se añadieron a la solución lavada 30 ml de solución de
hidróxido de sodio 2 N y el conjunto fue extraído de nue-
vo tres veces con éter. Este extracto en éter fué lavado



tres veces con agua y después fue secado sobre sulfato de sodio. Después de separar por destilación en vacío el disolvente, el residuo fue neutralizado con ácido clorhídrico alcohólico. A partir de esta solución neutralizada cristalizó el clorhidrato de 4'-metil-O-(2-aminoetil)acetofenona-oxima, después de la adición de éter. El producto fué cristalizado de nuevo a partir de una mezcla de etanol absoluto y éter, p. de f. 183-185°C.

2.- Clorhidrato de O-(2-aminoetil)-3',4'-etilenodioxi-acetofenona-oxima.

4,8 g. de 3',4'-etilenodioxiacetofenona-oxima fueron añadidos a una solución de 0,100 moles (2,30 g) de sodio en 75 ml de etanol absoluto. Se disolvió la oxima. Se añadieron entonces 0,050 moles (10,25 g) de bromhidrato de 2-bromoetilamina. La mezcla fué agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. Acto seguido fué filtrada con succión del NaBr formado y el filtrado fue evaporado en vacío hasta que estuvo libre de disolvente. El residuo fué disuelto en 50 ml de agua y 50 ml de éter y la capa acuosa fue separada. La capa etérea fue lavada dos veces con 25 ml de agua y fue secada sobre Na_2SO_4 . El éter fué eliminado en vacío, formándose un aceite. Este aceite fue disuelto en aproximadamente 20 ml de alcohol absoluto y fue acidificado con ácido clorhídrico alcohólico. Por la adición de éter se separó por cristalización la sal de clorhidrato. Después de enfriar, la sustancia cristalizada fué filtrada con succión. Después de cristalización a partir de alcohol, el punto de fusión era de 203-206°C.

3a. O-(2-bromoetil)-4'-metilhexanofenona-oxi-



ma.

20,5 g de 4'-metilhexanofenona-oxima fueron disueltos en una solución de 4,6 g. de sodio en 100 ml de etanol absoluto. A 20°C, y al mismo tiempo que se agitaba, esta solución fue añadida a una mezcla de 60 ml de 1,2-dibromoetano y 50 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción fue calentada acto seguido hasta 65°C y fue mantenida a esta temperatura durante 16 horas. Después, el precipitado formado fue filtrado con succión y el filtrado fue concentrado en vacío. Después de la adición de 200 ml de agua, el concentrado fue extraído con cloroformo (2 veces 100 ml). El extracto fue secado sobre sulfato de sodio, concentrado en vacío y después destilado en un alto vacío (0,005 mm). El destilado (punto de ebullición 111-114°C/0,005 mm de Hg), contenía, además de 4'-metilhexano-fenona-oxima, la O-(2-bromo-etil)-4'-metilhexano-fenona-oxima.

b.- Clorhidrato de O-(2-aminoetil)-4'-metilhexanofenona-oxima.

Una solución de 9,0 g de este compuesto de bromo destilado en 50 ml de etanol fue mezclada con 50 ml de amoníaco concentrado. Acto seguido, esta mezcla fue agitada en un recipiente cerrado a 65°C durante 16 horas y después fue concentrada en vacío. El concentrado fue mezclado con 50 ml de éter y después fue extraído tres veces con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. El extracto en ácido fue lavado con 50 ml de éter, después fue alcalinizado con 40 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y fue extraído de nuevo tres veces con 30 ml de éter. Este ex-



tracto etéreo fue secado sobre sulfato de sodio, fue concentrado y el aceite remanente fue destilado en un alto vacío. El destilado (punto de ebullición 121-122°C/0,3 mm de Hg) fue recogido en 25 ml de dietil-éter y fue neutralizado con ácido clorhídrico etanólico 2 N, como resultado de lo cual se separó por cristalización la anterior sustancia. Después de cristalización a partir de acetato de etilo, el punto de fusión era de 97-98°C.

5

4a. O-(2-para-toluenosulfoniloetil)-4'-metilpropiofenona-oxima.

10

12,7 g. de cloruro de paratoluenosulfonilo fueron añadidos a una solución de 13,8 g de O-(2-hidroxi-etil)-4'-metilpropiofenona-oxima (sintetizada a partir de 4'-metilpropiofenona-oxima y óxido de etileno bajo la influencia de etanolato de litio en etanol) en 20 ml de piridina al mismo tiempo que se agitaba y enfriaba en agua helada. La mezcla de reacción fue agitada al mismo tiempo que se enfriaba durante otros 15 minutos y después a la temperatura ambiente durante 3 horas. Acto seguido la mezcla de reacción fue vertida sobre una mezcla de 90 g de hielo y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. El sólido separado fue extraído tres veces con 50 ml de benceno. La solución en benceno fue lavada con ácido clorhídrico 2 N y después con solución diluida de carbonato de sodio. Después de secar la solución sobre carbonato de potasio, el disolvente fue eliminado en vacío y el residuo cristalizó desde una mezcla de 35 ml de benceno y 55 ml de éter de petróleo.

15

20

25

b. Clorhidrato de O-(2-aminoetil)-4'-metilpropiofenona-oxima.

30

10-6-68



Una suspensión de 3,6 g del compuesto preparado en el apartado 4a. en 100 ml de amoniaco concentrado y 100 ml de etanol fué agitada a la temperatura ambiente durante 15 horas y después a 80°C durante otras 7 horas en un autoclave. El amoniaco en exceso y una parte del disolvente fueron separados por destilación en vacio hasta que el residuo viró a un color turbio. Después de la adición de 15 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N, este residuo fue extraído tres veces con 100 ml en total de éter. El extracto en éter fue extraído acto seguido 2 veces con 10 ml de ácido clorhídrico 2 N. Este extracto en ácido fue alcalinizado de nuevo con 5 ml de solución de hidróxido de sodio al 50% y después fue extraído con 30 ml en total de cloroformo. Este extracto fue secado sobre sulfato de sodio, después de lo cual el disolvente fué eliminado en vacio. El residuo fue destilado en alto vacio. Neutralizando el destilado con 6 ml de ácido clorhídrico alcohólico y añadiendo después 30 ml de éter, se obtuvo una sustancia cristalina. Punto de fusión después de recristalización a partir de dietil-éter 124,5-125,5°C.

5a. O- { 2-(N-etoxicarbonilamino)etil } -4'-metiltioacetofenona-oxima.

Una solución de N-etoxicarboniletilenoimina, obtenida haciendo reaccionar 1,4 ml de etilenoimina con 2,4 ml de cloroformiato de etilo bajo la influencia de trietilamina en 30 ml. de benceno absoluto, fue mezclada, mientras se agitaba, con una solución de 4,1 g de 4'-metiltioacetofenona-oxima en benceno. Acto seguido, la mez-



5 cla de reacción fue calentada hasta la temperatura de
ebullición al mismo tiempo que se agitaba y después fue
agitada a esta temperatura durante otros 30 minutos.
Después de dejar reposar la mezcla a la temperatura am-
biente durante 16 horas, esta fue mezclada con agua y la
10 capa en benceno fue separada acto seguido. Esta capa en
benceno fue lavada tres veces con agua y después fue se-
cada sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el di-
solvente, se obtuvo la sustancia antes mencionada por
10 cristalización fraccionada a partir de etanol y éter de
petróleo.

b.- Clorhidrato de O-(2-aminoetil)-4'-me-
tiltio-acetofenona-oxima.

15 0,21 g de este compuesto de etoxicarbonilo
fueron disueltos en 4 ml de etanol. Después de la adi-
ción de 2,0 ml de hidróxido de sodio 3 N, esta solución
fue calentada a reflujo durante 4 horas. Acto seguido el
disolvente fue eliminado parcialmente en vacío y el re-
siduo fue extraído tres veces con éter después de la
20 adición de algo de agua. La solución etérea fué agitada
con 2,00 ml de ácido clorhídrico 1,2 N y, después que
se hubieron separado las capas, una vez más con agua.
1,8 ml de solución de hidróxido de sodio 3 N fueron aña-
didos al extracto en ácido y este fue extraído de nuevo
25 dos veces con éter. Este último extracto en éter fue
secado sobre sulfato de sodio, después fue evaporado, y
el residuo resultante fue neutralizado con ácido clorhí-
drico alcohólico, después de lo cual cristalizó la sus-
tancia. Después de cristalización a partir de una mezcla
30 1:1 etanol y dietil-éter, el punto de fusión era de



215-219°C.

6.- Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-acetofenona-oxima.

5 0,050 moles (6,75 g) de acetofenona-oxima
fueron añadidos a una solución de 0,200 moles (4,60 g) de
sodio en 75 ml del etanol anterior. 0,100 moles (20,5 g)
de bromhidrato de 2-bromoetilamina fueron añadidos acto
seguido, después de lo cual la mezcla fue agitada a la
temperatura ambiente durante 2 horas. El NaBr formado
10 fue acto seguido filtrado con succión y el filtrado fue
evaporado en vacío hasta quedar libre de disolvente. El
residuo fue disuelto en 75 ml de éter más 75 ml de agua,
la capa acuosa fue separada y la capa etérea fue lavada
dos veces con 25 moles de agua. Subsiguientemente, la
15 capa etérea fue extraída con 50 ml de HCl 2 N y después
con 20 ml de agua. Los extractos en ácido fueron basifi-
cados con 75 ml de NaOH 2N y después fueron extraídos
tres veces con 50 ml de éter. Los extractos etéreos re-
cogidos fueron lavados tres veces con 20 ml de agua y
20 fueron secados sobre Na_2SO_4 . El éter fue evaporado en
vacío, como resultado de lo cual se obtuvo un aceite. Este
aceite fue disuelto en 5 ml de alcohol absoluto y fue aci-
dificado hasta pH 4 con ácido clorhídrico alcohólico.
Precipitó una sustancia cristalina como resultado de la
25 adición de éter. Esta sustancia fue filtrada con succión
y secada, y fue recristalizada a partir de una mezcla de
alcohol absoluto y éter. Punto de fusión 173-175°C.

7.- Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-metil-
alfa-naftil-cetoxima.

30 0,025 moles (4,63 g) de metil-alfa-naftil-
cetoxima fueron añadidos a una solución de 0,100 moles



(2,30 g) de sodio en 75 ml de etanol absoluto. La oxima se disolvió. Se añadieron entonces 0,050 moles (10,25 g) de bromhidrato de 2-bromoetilamina. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El NaBr formado fue filtrado con succión y el filtrado fue evaporado en vacío hasta quedar libre de disolvente. El residuo fue disuelto en 50 ml de agua y 50 ml de éter, y la capa acuosa fue separada. La capa etérea fue lavada dos veces con 25 ml de agua y fue secada sobre Na_2SO_4 . El éter fue eliminado en vacío, con lo cual se formó un aceite. Este aceite fue disuelto en aproximadamente 20 ml de alcohol absoluto y fue acidificado con ácido clorhídrico alcohólico. Por la adición de éter cristalizó la sal de clorhidrato. Después de enfriar, ésta fue filtrada con succión. Después de dos recristalizaciones a partir de alcohol, el punto de fusión era de 236-238°C.

8.- Clorhidrato de O-(2-amino-etil)-isobutirofenona-oxima.

0,050 moles (8,15 g) de isobutirofenona-oxima fueron añadidos a una solución de 0,200 moles (4,60 g) de sodio. Esta oxima se disolvió de forma sustancialmente completa. Fue mezclada con 0,100 moles (20,5 g.) de bromhidrato de 2-bromoetilamina. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después fue filtrada con succión del precipitado de NaBr formado, y el filtrado fue evaporado en vacío hasta quedar libre de disolvente. El residuo fue disuelto en 75 ml de éter. La capa acuosa fue extraída y la capa etérea fue lavada dos veces con 25 ml de agua. Acto seguido la capa etérea fue acidificada con 50 ml de HCl 2 N, después fue separada y extraída una

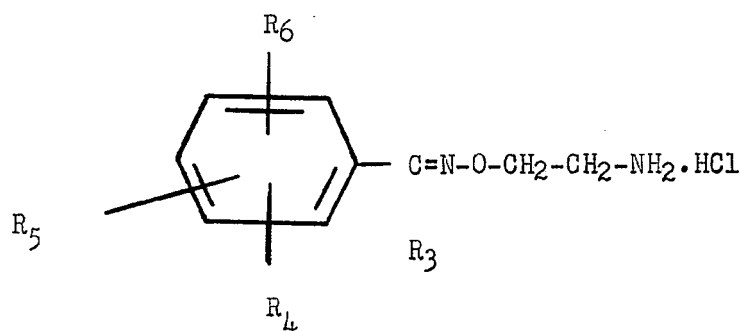


vez más con 25 ml. de agua. Los extractos en ácido fueron
basificados con 75 ml de NaOH 2N y fueron extraídos tres
veces con 50 ml de éter. Los extractos etéreos recogidos
fueron lavados tres veces con 25 ml de agua y después fue
ron secados sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el éter en
vacío, quedó un aceite incoloro. Este fué disuelto en 10
ml de alcohol absoluto. La solución fue acidificada con
ácido clorhídrico alcohólico hasta pH 4, después de lo
cual se añadió éter y precipitó una sustancia cristalina.
Esta fue filtrada con succión y secada, después de enfriar.
Punto de fusión 90,5-92,5°C.

Se obtuvieron los siguientes compuestos de
una manera análoga, de acuerdo con:

método A: Compuesto de fórmula II + compues-
to de fórmula III

o método B: Compuesto de fórmula IV + compues-
to de fórmula V

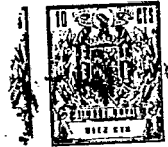


R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	P. de f. °C	método	sedante	anti-convulsivo	anti-depresivo
	2.OCH ₃			110,5-111	A	-	+	+
	2.OCH ₃			70	B	+	+	-
	3,4-O-CH ₂ O			187-188	A	-	-	+
CH ₃	4.CH ₃			183-185	ejemplo 1			+
CH ₃	2.CH ₃	4 CH ₃		137-140	A	-	-	+
CH ₃	3,4-CH ₂ CH ₂ -CH ₂			193-195	B	-	+	+
CH ₃	3,4-O-CH ₂ -CH ₂ -O			203-206	ejemplo 2	-	+	+
CH ₃	4SCH ₃			215-219	ejemplo 5		+	+
CH ₃	3Cl	4 OCH ₃	5Cl	158-159	A	-	+	+
CH ₃	3,4-piridino-2,3			235-237	B	-		+
CH ₃	3,4-indeno-2,3			257-265	B			+
CH ₃	2,3-benzo		4OCH ₃	174-175	A		+	+
CH ₃	3,4-benzoxitilino-2,3			190-195	B			+
C ₂ H ₅	4CH ₃			157-159	B			+



1938

R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	p.def. °C	método	sedante	anti-convulsivo	anti-depresivo
C ₂ H ₅	4CH ₃			124,5-125,5	ejemplo 4	-	-	+
nC ₃ H ₇	4CH ₃			82 - 83	B			+
nC ₃ H ₇	2,3 benzo		40CH ₃	148-149,5	A	-	+	+
nC ₅ H ₁₁	3CH ₃			p.de eb., base 118/0,03	116-B			+
nC ₅ H ₁₁	4CH ₃			97-98	ejemplo B	-	+	+
nC ₅ H ₁₁	3CH ₃	4CH ₃		86,5-88	B			+
nC ₅ H ₁₁	3,4-O-CH ₂ -O			105	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	4-SCH ₃			131,5-133	A	+	-	+
nC ₅ H ₁₁	2OH			94 - 96	B			+
nC ₅ H ₁₁	4OH			80 - 84 maleato	B			+
nC ₅ H ₁₁	4CF ₃			96 - 100	A	+	-	+
nC ₅ H ₁₁	2Cl	4CH ₃		aceite, base	B			
nC ₅ H ₁₁	3Cl	4CH ₃		50	B			



1
2
1

R₃ R₄ R₅ R₆ p. de f. °C método sedante anti-convulsivo anti-depresivo

NC ₅ H ₁₁	3Cl	4OH		142-143 base	B				+
nC ₅ H ₁₁	2CH ₃	4Cl	5CH ₃	122-123	B				+
nC ₅ H ₁₁	2NH ₂			aceite base	B				+
nC ₅ H ₁₁	4NH ₂			aceite base	B				+
nC ₅ H ₁₁	3NH ₂	4CH ₃	p. de eb. 136-8/0,05 base		B				+
nC ₅ H ₁₁	4CN		p. de eb. 124-8/0,01 base		B				+
CH ₂ C ₆ H ₅				176-176,5	A				+
CH ₂ -S-C ₃ H ₇				100-101	A				-
CH ₂ -SO-C ₃ H ₇				144-146	B				+
CH ₃				173-175	ejem- pls 6				+



128

R₃ R₄ R₅ R₆ p. de f.ºC método sedante anti-convulsivo anti-depresivo

CH ₃	2,3-benzo			236-238	ejem- plo 7	-	-	+	+
1. C ₃ H ₇				90,5-92,5	ejem- plo 8			-	+
H	H	H	H	142-124	A	-	-	+	+
	2CH ₃			142,5-144,5	A	-	-	+	+
	2nC ₄ H ₉			93,5-95	B	+	+	-	-
	3OCH ₃			129-130	A	-	-	+	+
	4OCH ₃			159-160	A	-	-	+	+
	4OCH ₂ C ₆ H ₅			213-214	A	-	-	+	+
	2Cl			128,129,5	A	+	+	-	-
	4Cl			193-195	A	-	-	+	+
	2Cl	4Cl		179-181	A	-	-	+	+
	2Cl	6Cl		120	A	-	-	+	+



R₃ R₄ R₅ R₆ p. de f. °C método sedante anti-convulsivo anti-depresivo

	2Br			135,5-136,5	A	-	+	+
	4N(CH ₃) ₂			186,5-187	A	+	+	+
CH ₃	4OCH ₃			189-191	A	-	-	+
CH ₃	3OCH ₃	4OCH ₃		212-214	A	+	-	+
CH ₃	2CH ₃	4OCH ₃		157-158	A	-	+	+
CH ₃	4Cl			192-194	B			+
CH ₃	3,4-benzo			237-240	A	+		+
C ₂ H ₅				152-154	A	-	-	+
C ₂ H ₅	2CH ₃			62-64	B			+
C ₂ H ₅	4OCH ₃			152-153	A	+	-	+
C ₂ H ₅	4OC ₂ H ₅			145-146	A	-	-	+
C ₂ H ₅	4OnC ₄ H ₉			158,5-159,5	A	-	+	+
C ₂ H ₅	4Cl			150-151	A	-	-	+
C ₂ H ₅	2Cl	4OCH ₃		130-131	A	-	+	+



R₃ R₄ R₅ R₆ p.de f.ºC método sedante anti-convulsivo anti-depresivo

C ₂ H ₅	3F	4OCH ₃		180	A	-	-	+
C ₂ H ₅	3NO ₂			188-189	A	-	-	+
C ₂ H ₅	2NO ₂	4OCH ₃		197-198	A	-	-	+
nC ₃ H ₇				94,5-95,5	A	-	-	+
nC ₃ H ₇	4Cl			82-84	B	-	-	+
C ₃ H ₅	4F			95,5-97,5 maleato	A	-	-	+
nC ₄ H ₉				82,5-84	A	-	-	+
nC ₄ H ₉	2Cl			127-132/0,15 p.de eb. base	B	-	-	+
nC ₄ H ₉	4Cl			96-98	B	-	-	+
nC ₄ H ₉	2,3-	benzo		aceite, base	B	-	-	+
nC ₅ H ₁₁				93,5-94	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	2CH ₃			150/0,07 p.de eb. base	B	-	-	+



R₃ R₄ R₅ R₆ p.de f.ºC método sedante anti-convulsivo anti-depresivo

nC ₅ H ₁₁	3OCH ₃			79-80	B	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	2Cl			aceite, base	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	3Cl			98,5-99,5 maleato	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	4Cl			88-90	A	+	-	+
nC ₅ H ₁₁	2Cl	4Cl		aceite, base	A	+	-	+
nC ₅ H ₁₁	3Cl	4Cl		82-86	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	2F			aceite, base	B	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	4F			71-73	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	4Br			96-99	A	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	2CH ₃	4Cl		75-76,5	B	-	-	+
nC ₅ H ₁₁	3Cl	4OCH ₃		106-108,5	B	-	-	+
n C ₅ H ₁₁	3NO ₂			aceite, base	A	-	+	+



R₃ R₄ R₅ R₆ p. de f. °C método sedante anti-convulsivo anti-depresivo

nC ₅ H ₁₁	3,4 - benzo			80-81	B			+
nC ₆ H ₁₁	2,3 - benzo			aceite, base	A	+	-	+
3-metil- butil				127-128,5 maleato	A	-	-	+
nC ₆ H ₁₃				115-116 maleato	A	-	+	+
ciclohexil				139,5-142	B			+
nC ₇ H ₁₅				112,5-114 maleato	A	+	+	+
CH ₂ OC ₃ H ₇				90-91 maleato	A	-		+





Si no se indica nada en las columnas R₃, R₄, R₅ y R₆, el sustituyente en cuestión es un átomo de hidrógeno.

+ = activo; - = no activo o sustancialmente no activo.

5

TABLETAS: 50 mg de clorhidrato de O-(2-amino-etil)-4'-metoxi-1'-butironaftona-oxima, 335 mg de lactosa, 60 mg de fécula de patata, 25 mg de talco, 5 mg de estearato de magnesio, 5 mg de gelatina.

10

SUPOSITARIOS. 50 mg de clorhidrato de O-(2-amino-etil)-3'-cloro-4'-hidroxihexanofenona-oxima. 1500 mg. de masa para supositorios.

15

LIQUIDO PARA INYECCIONES. 25 g de clorhidrato de O-(2-amino-etil)-4'-metilacetofenona-oxima; 1,80 g de para-hidroxibenzoato de metilo; 0,20 g de para-hidroxibenzoato de propilo; 9,0 g. de cloruro de sodio; 4,0 g de polisorbato 80.U.S.P., agua hasta 1000 ml.

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el día 5 de abril de 1967, bajo el N^o 67.04810 y el 14 de diciembre de 1967 bajo el N^o 67.17001, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- N O T A -

30

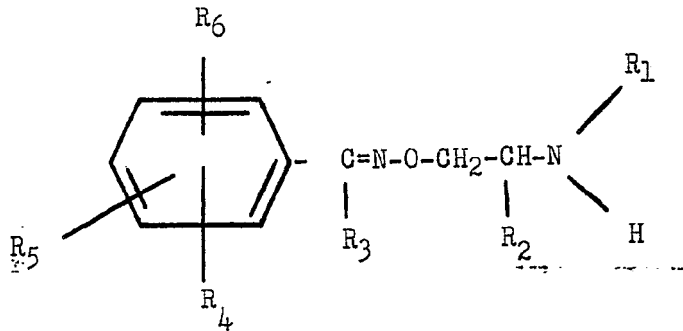
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10-6-68

- - 29 -



1.- Un método de preparar nuevos éteres de oxima, caracterizado porque compuestos de fórmula I



15 y sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en la cual fórmula todos los sustituyentes pueden ser hidrógeno, mientras que R_1 y R_2 pueden ser además un grupo metilo, R_3 un grupo alcoholo, un grupo alcoxilalcoholo, un grupo alcoholtioalcoholo, un grupo alcoholisulfoxialcoholo un grupo alcoholisulfonalcoholo que tiene hasta

20 un grupo amino, un grupo alcoholamino o un grupo dialcoholamino, en que el grupo o grupos alcoholo contienen 1 ó 2 átomos de carbono, un grupo nitrilo o un grupo trifluorometilo y dos de los sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno un grupo meta-nitro o conjuntamente un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo metilenodioxi, un grupo etilenodioxi, un grupo benzo, un grupo piridino, un grupo indeno-1,2, un grupo 1,4-benzotiazino-2,3 o un grupo 1,4-benzoxatiino-2,3, con la excepción de la sal de clorhidrato del compuesto en que R_5 y R_6 representan cada

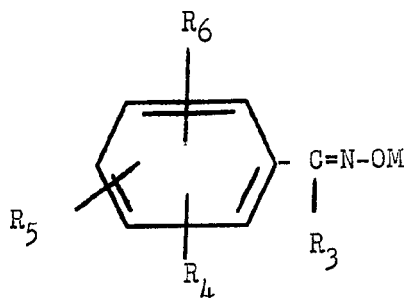
25 uno un átomo de cloro en orto y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan

30

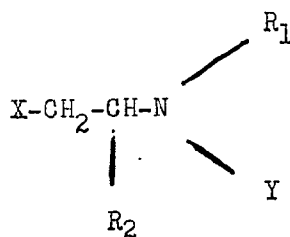


tan cada uno un átomo de hidrógeno, se preparan de acuerdo con métodos que son conocidos para la preparación de este tipo de compuestos y de acuerdo con métodos análogos a ellos.

5 2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



15 en que M es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, es hecho reaccionar con un compuesto de fórmula III

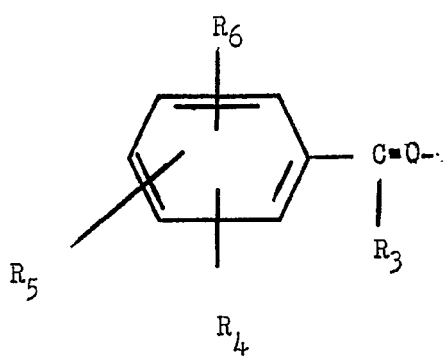


25 en que X es un átomo de halógeno o un grupo tosiloxi e Y es un átomo de hidrógeno, o un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcoxycarbonilo o un grupo carbobenzoxi, que es separado después de la reacción de copulación por hidrólisis.

3.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula IV

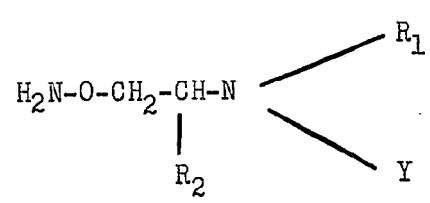


5



10

es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula V



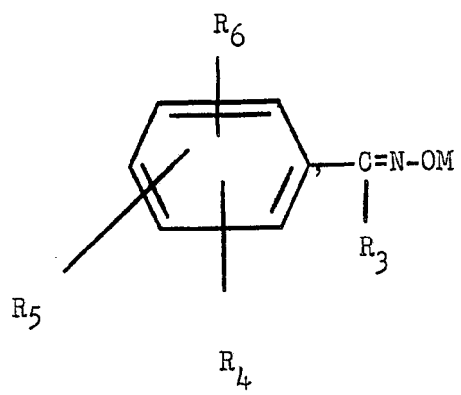
15

en que Y es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcoxycarbonilo o un grupo carbobenzoxi, que es separado después de la reacción de copulación por hidrólisis.

20

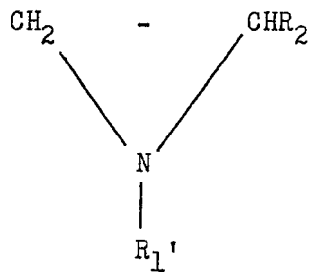
4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque una oxima de la fórmula II

25



(M = H) es hecha reaccionar con una imina de la fórmula VI

10-6-68

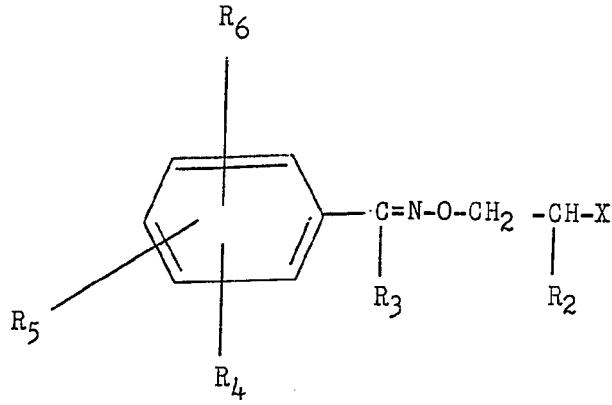


5

en que R'₁ es un grupo acilo que es separado después de la reacción por hidrólisis.

10

5.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula VII



15

20

en que X es un átomo de halógeno o un grupo tosiloxi, es hecho reaccionar con amoniaco o metil amina.

25

6.- Un método según una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se preparan compuestos en los que R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno.

30

7.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparara uno cualquiera de los siguientes compuestos: O-(2-amino-etil)benzaloxima, O-(2-amino-etil)-2-metilbenzaloxima, O-(2-amino-etil)-2-n-butylbenzaloxima, O-(2-amino-etil)-2-metoxibenzaloxima,

10.6.68



44

O-(2-amino-etil)-3-metoxibenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-4-metoxibenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-n-butoxibenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-4-benciloxibenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-3,4-metilenodioxibenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-clorobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-4-clorobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2,4-diclorobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-bromobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2,6-diclorobenzaldoxima, (sales con excepción de las del clorhidrato), O-(2-amino-etil)-4-dimetilaminobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-acetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metil-acetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2',4'-dimetilacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3',4'-trimetileno acetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metoxi-acetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3',4'-dimetoxiacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-metil-4'-metoxiacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metiltioacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-cloroacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3',5'-dicloro-4'-metoxi-acetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-acetonaftona-oxima, O-(2-amino-etil)-6'-aceto-quinolefina-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-acetofluoreno-oxima, O-(2-amino-etil)-1'-acetonaftona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metoxi-1'-acetonaftona-oxima, O-(2-amino-etil)-2-acetil-fenoxatiina-oxima, O-(2-amino-etil)-propiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-metilpropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-metilpropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metilpropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metoxipropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-etoxi-propiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-n-butoxi-propiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-cloropropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-cloro-4'-metoxipropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-fluoro-4'-metoxipropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-nitropropiofenona-oxima, O-(2-

15.6.68



amino-etil)-3'-nitro-4'-metoxipropiofenona-oxima, O-(2-
 amino-etil)-butirofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metil-
 butirofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-cloro-butirofe-
 nona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metoxi-1'-butironaftona-
 5 oxima, O-(2-amino-etil)-isobutirofenona-oxima, O-(2-amino-
 etil)-(4-fluorofenil)-cislopropil-cetoxima, O-(2-amino-
 etil)-valerofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-clorovale-
 rofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-clorovalerofenona-
 oxima, O-(2-amino-etil)-1'-valeronaftona-oxima, O-(2-
 10 amino-etil)-hexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-me-
 tilhexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-metilhexano-
 fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metilhexanofenona-oxima,
 O-(2-amino-etil)-3',4'-dimetilhexanofenona-oxima, O-(2-
 amino-etil)-3'-metoxihexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-
 15 3',4'-metildioxihexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-
 metiltiohexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-hidroxi-
 hexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-hidroxihexano-
 fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-clorohexanofenona-oxima,
 O-(2-amino-etil)-3'-clorohexanofenona-oxima, O-(2-amino-
 20 etil)-4'-clorohexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2',4'-
 diclorohexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3',4'-diclo-
 rohexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-fluorohexano-
 fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-fluorohexanofenona-oxi-
 ma, O-(2-amino-etil)-4'-bromohexanofenona-oxima, O-(2-
 25 amino-etil)-4'-(trifluorometil)hexanofenona-oxima, O-(2-
 amino-etil)-2'-metil-4'-clorohexanofenona-oxima, O-(2-
 amino-etil)-2'-cloro-4'-metilhexanofenona-oxima, O-(2-
 amino-etil)-3'-cloro-4'-metilhexanofenona-oxima, O-(2-
 amino-etil)-3'-cloro-4'-metoxi hexanofenona-oxima,
 30 O-(2-amino-etil)-3'-cloro-4'-hidroxi-hexano-fenona-oxi-
 ma, O-(2-amino-etil)-2',5'-dimetil-4'-clorohexanofenona-

14 MAY



5 oxima, O-(2-amino-etil)-3'-nitrohexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-aminohexanofenona oxima, O-(2-amino-etil)-4'-aminohexanofenona oxima, O-(2-amino-etil)-4'-cianohexanofenona oxima, O-(2-amino-etil)-2'-hexanonaftona-oxima, O-(2-amino-etil)-1'-hexanonaftona oxima, O-(2-amino-etil)-4-metilvalerofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-n-heptanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-ciclohexilfenilceto-oxima, O-(2-amino-etil)-octanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-desoxibenzoin-oxima, O-(2-amino-etil)-2-n-propiloxiacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2-n-propiltioacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2-n-propilsulfinilacetofenona-oxima, y sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

15 8.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto preparado es O-(2-amino-etil)-3'-amino-4'-metilhexanofenona-oxima y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

9.- Un método de preparar éteres de oxima.

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

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 MAY. 1969

P.A.

Alfredo de Eizaburu
por poder.