

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
C-07 A-61
D K

P.- 41.711

PHN 2 386 C
(Div.)

367237

26 JUN 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa

con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda

por: "UN METODO DE PREPARAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS A
BASE DE ETHERES DE OXIMA"

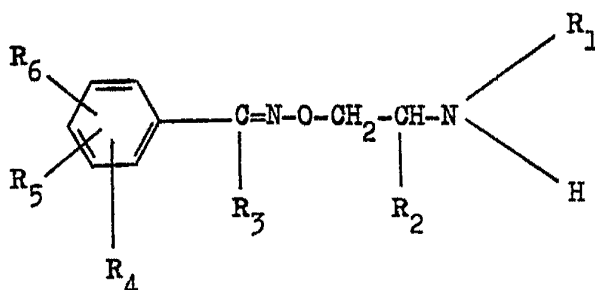
(Clase internacional C07d A61k)

21.6.69

El invento se refiere a la preparación de nuevos compuestos de fórmula



5



10

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 alcoholilo, un grupo alcoxi-
 15 grupo metilo, R_3 un grupo alcoholilo, un grupo alcoxi-
 alcoholileno, un grupo alcoholitioalcoholileno, un grupo alcoholisulfoxialcoholileno o un grupo alcoholisulfonalcoholileno 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
 20 alcoholilo, un grupo alcoxi o un grupo alcoholitio que tiene hasta 6 átomos de carbono, un grupo benciloxi, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, un grupo monoalcoholilamino o dialcoholilamino, en que el grupo o grupos alcoholilo contienen 1 ó 2 átomos de carbono, $-\text{CN}$ ó $-\text{CF}_3$, y dos de los sustituyentes R_4 , R_5 y R_6 pueden
 25 representar cada uno un grupo meta-nitro o conjuntamente un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo metilenodioxo, un grupo etilenodioxo, un grupo benzo, un grupo piridino, un grupo indeno-1,2-, un grupo 1,4-benzotiazino-2,3 ó un grupo 1,4-benzoxatiino-2,3, con la excepción de la sal de clorhidrato del compuesto en que cada
 30

uno de los R_5 y R_6 representa un átomo de cloro en orto, y cada uno de los R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representa hidrógeno.

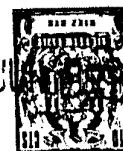
Los compuestos preparados de acuerdo con el invento¹ tienen interesantes propiedades farmacológicas. En particular, tienen una actividad central muy fuerte que se puede expresar tanto en forma de actividad anti-depresiva, sea o no causada por la inhibición de la monoamino-oxidasa, y en forma de una actividad sedante o anticonvulsiva.

En particular, los compuestos preparados 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 fué 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 habían 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 cuántos animales tratados habían muerto. A partir de los resultados se determinó la DE_{50} .

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

tos, los animales fueron inyectados subcutáneamente con 26 J
80 mg por kg de tetrabenazina. Después de otros 45 minu-
tos, se determinó el grado de ptosis y se comparó con la
ptosis de animales que habían recibido sólo tetrabenazina.



5 A partir de los resultados se determinó la DE_{50} .

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 fué administrado intraperitonealmente y oral-
10 mente, respectivamente, 60 minutos antes de una dosis de
hexobarbital (30 mg/kg) que era justamente menos que nar-
cótica. La inducción de la narcosis fué el criterio en
cuanto a la actividad de la sustancia. La DE_{50} fué calcu-
lada a partir de una serie de experimentos con dosis va-
15 riables.

El efecto anticonvulsivo de compuestos de acuerdo
con el invento contra el choque eléctrico supramáximo fué
determinado en ratones hembras 30 minutos después de una
administración intraperitoneal ó 60 minutos después de
20 una administración oral del compuesto que había de ser en-
sayado.

La influencia de los compuestos sobre el efecto con-
vulsivo de una dosis supramáxima administrada intravenosa-
mente de pentametenotetrazol (50 mg/kg) fué determinada
25 también en ratones hembras 30 minutos después de una ad-
ministración intraperitoneal ó 60 minutos después de una
administración oral de un compuesto.

Los compuestos antidepresivos de acuerdo con el in-
vento son particularmente apropiados para utilizarse en
30 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 psico-neuróticos leves.

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

15 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.

20 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.

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

30 Los agentes anticonvulsivos de acuerdo con el in-

26
vento 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 pueden utilizar, por ejemplo, fécula de patata, fécula de
15 maíz, raíz sagital (*amylum marantae*), carboximetilcelulosa, 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 ácido clorhí-



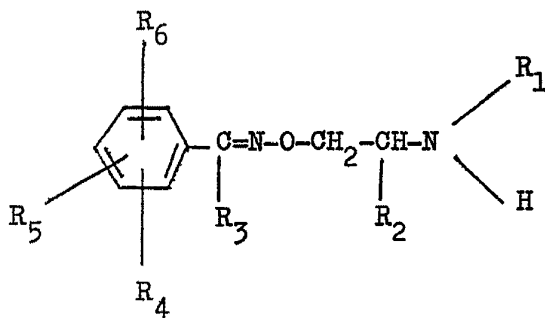
26

drico, ácido bromhídrico, además otros ácidos inorgánicos,
 por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfóri-
 co, y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, ácido
 acético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido láctico,
 5 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 cono-
 cidos.

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

15



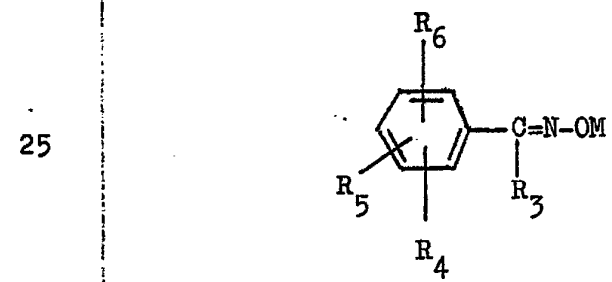
20

y sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente acepta-
 bles, en la cual fórmula todos los sustituyentes pueden
 25 ser hidrógeno mientras que R_1 y R_2 pueden representar ade-
 más un grupo metilo, R_3 un grupo alcoholo, un grupo al-
 coxialcoholeno, un grupo alcoholtioalcoholeno, un grupo
 alcoholisulfoxialcoholeno, un grupo alcoholisulfonalcoholeno
 que tiene hasta 8 átomos de carbono o un grupo bencilo,
 30 y R_4 , R_5 y R_6 pueden ser cada uno un átomo de halógeno, un



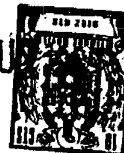
grupo alcohol, un grupo alcoxi o un grupo alcoholitio que
tiene hasta 6 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un
grupo hidroxil, un grupo amino, un grupo alcoholamino o un
grupo dialcoholamino, en que el grupo o grupos alcohol
5 contienen 1 ó 2 átomos de carbono, un grupo nitrilo o un
grupo trifluorometilo y dos de los sustituyentes R₄, R₅ y
R₆ pueden ser cada uno un grupo meta-nitro o conjuntamente
un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo me-
tilenodioxil, un grupo etilenodioxil, un grupo benzo, un
10 grupo piridino, un grupo indeno-1,2, un grupo 1,4-benzo-
tiazino-2,3 ó un grupo 1,4-benzoxatino-2,3, con la ex-
cepción de la sal del clorhidrato del compuesto en el que
R₅ y R₆ representan cada uno un átomo de cloro en orto y
R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno un átomo de hidróge-
15 no, son preparados de acuerdo con métodos que son conoci-
dos para la preparación de este tipo de compuestos y de
acuerdo con métodos análogos a ellos.

Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con el inven-
to pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto
20 de fórmula II

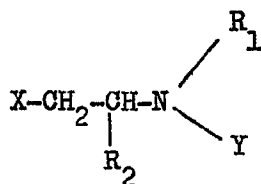


30

en que M es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal
calino, con un compuesto de fórmula III



5



10 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 alcoxycarbonilo o un grupo carbobenzoxi, el cual, después de la reacción de copulación, es separado por hidrólisis.

15 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 metiletilcetona, y éteres, por ejemplo dioxano, dimetilglicol éter.

20 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.

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

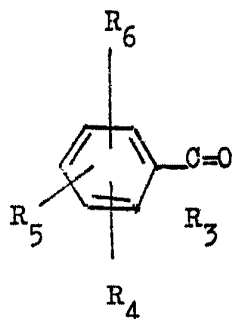
30 Las oximas de fórmula II pueden obtenerse de la manera convencional a partir de los correspondientes aldehidos o cetonas por medio de hidroxilamina. Los oximatos



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.

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

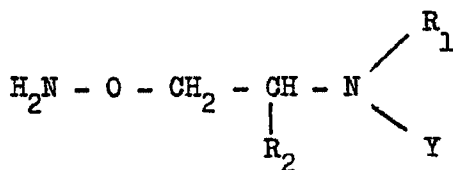
10



15

con un compuesto de fórmula V

20



25

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

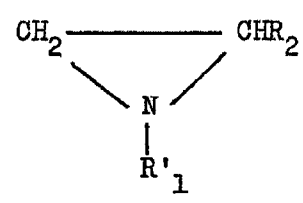
30

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 tem-



26 J

peratura de reacción se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Un método alternativo de preparar compuestos de acuerdo con el invento es aquel en que una oxima de fórmula II (M = H) es hecha reaccionar con una imina de fórmula VI



10

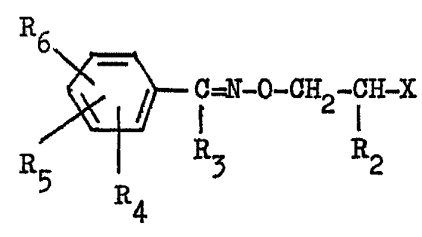
en que R'₁ es un grupo acilo que es separado después de la reacción, por hidrólisis.

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



25

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

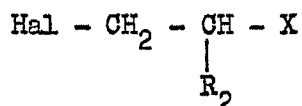
30

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



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

5



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 ó 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 hidrogenólisis.

15

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

20

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

25

Una solución de 3,23 g de diclorhidrato de O-(2-aminoetil)hidroxilamina y 3,35 g de 4'-metilacetofenona 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 fué separado por destilación en vacío y el residuo, después de disolver en un poco de agua, fué lavado tres veces con dietil-éter. Acto seguido, se añadieron a la solución lavada 30 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y el conjunto fué extraído de nuevo

30



tres veces con éter. Este extracto en éter fué lavado tres veces con agua y después fué secado sobre sulfato de sodio. Después de separar por destilación en vacío el disolvente, el residuo fué neutralizado con ácido clorhídrico alcohólico. A partir de esta solución neutralizada cristalizó el clorhidrato de 4'-metil-0-(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.

10 2.- Clorhidrato de 0-(2-aminoetil)-3',4'-etileno-dioxi-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 fué 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 fué separada. La capa etérea fué 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 fué disuelto en aproximadamente 20 ml de alcohol absoluto y fué 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.

30



26 J

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

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 fué añadida a una mezcla de 60 ml de 1,2-dibromoe-
5 tano y 50 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción fué calentada acto seguido hasta 65°C y fué mantenida a esta temperatura durante 16 horas. Después, el precipita- do formado fué filtrado con succión y el filtrado fué con-
10 centrado en vacío. Después de la adición de 200 ml de agua, el concentrado fué extraído con cloroformo (2 veces 100 ml). El extracto fué secado sobre sulfato de sodio, concentrado en vacío y después destilado en un alto vacío (0,005 mm). El destilado (punto de ebullición 111-
15 114°C/0,005 mm de Hg), contenía, además de 4'-metilhexanofenona-oxima, la O-(2-bromo-etil)-4'-metilhexanofe- nona-oxima.

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

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



26
centrado y el aceite remanente fué destilado en un alto
vacío. El destilado (punto de ebullición 121-122°C/0,3 mm
de Hg) fué recogido en 25 ml de dietil-éter y fué neutra-
lizado con ácido clorhídrico etanólico 2 N, como resultado
5 de lo cual se separó por cristalización la anterior sustan-
cia. Después de cristalización a partir de acetato de etilo,
el punto de fusión era de 97-98°C.

4a. O-(2-para-toluenosulfoniloxietil)-4'-metilpropio-
fenona-oxima.

10 12,7 g de cloruro de para toluenosulfonilo fueron
añadidos a una solución de 13,8 g de O-(2-hidroxietyl)-
4'-metilpropiofenona-oxima (sintetizada a partir de 4'-
metilpropiofenona-oxima y óxido de etileno bajo la influen-
cia de etanolato de litio en etanol) en 20 ml de piridina
15 al mismo tiempo que se agitaba y enfriaba en agua helada.
La mezcla de reacción fué agitada al mismo tiempo que se
enfriaba durante otros 15 minutos y después a la tempera-
tura ambiente durante 3 horas. Acto seguido la mezcla de
reacción fué vertida sobre una mezcla de 90 g de hielo y
20 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. El sólido separado
fué extraído tres veces con 50 ml de benceno. La solución
en benceno fué lavada con ácido clorhídrico 2 N y después
con solución diluída de carbonato de sodio. Después de
25 secar la solución sobre carbonato de potasio, el disolven-
te fué eliminado en vacío y el residuo cristalizó desde
una mezcla de 35 ml de benceno y 55 ml de éter de petró-
leo.

b. Clorhidrato de O-(2-aminoetil)-4'-metil propio-
fenona-oxima.

30 Una suspensión de 3,6 g del compuesto preparado en

26 JUN



el apartado 4a. en 100 ml de amoníaco 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 auto-clave. El amoníaco en exceso y una parte del disolvente fueron separados por destilación en vacío 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 fué extraído tres veces con 100 ml en total de éter. El extracto en éter fué extraído acto seguido 2 veces con 10 ml de ácido clorhídrico 2 N. Este extracto en ácido fué alcalinizado de nuevo con 5 ml de solución de hidróxido de sodio al 50% y después fué extraído con 30 ml en total de cloroformo. Este extracto fué secado sobre sulfato de sodio, después de lo cual el disolvente fué eliminado en vacío. El residuo fué destilado en alto vacío. 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, fué mezclada, mientras se agitaba, con una solución de 4,1 g de 4'-metiltioacetofenona-oxima en benceno. Acto seguido, la mezcla de reacción fué calentada hasta la temperatura de ebullición al mismo tiempo que se agitaba y después fué agitada a esta temperatura durante otros 30 minutos. Después de



dejar reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 horas, esta fué mezclada con agua y , la capa en benceno fué separada acto seguido. Esta capa en benceno fué lavada tres veces con agua y después fué secada sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo la sustancia antes mencionada por cristalización fraccionada a partir de etanol y éter de petróleo.

5

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

0,21 g de este compuesto de etoxicarbonilo fueron disueltos en 4 ml de etanol. Después de la adición de 2,0 ml de hidróxido de sodio 3 N, esta solución fué calentada a reflujo durante 4 horas. Acto seguido el disolvente fué eliminado parcialmente en vacío y el residuo fué extraído tres veces con éter después de la 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 añadidos al extracto en ácido y éste fué extraído de nuevo dos veces con éter. Este último extracto en éter fué secado sobre sulfato de sodio, después fué evaporado, y el residuo resultante fué neutralizado con ácido clorhídrico alcohólico, después de lo cual cristalizó la sustancia. Después de cristalización a partir de una mezcla 1:1 etanol y dietil-éter, el punto de fusión era de 215-219°C.

10

15

20

25

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

0,050 moles (6,75 g) de acetofenona-oxima fueron añadidos a una solución de 0,200 moles (4,60 g) de sodio en

30

20 11



75 ml del etanol anterior. 0,100 moles (20,5 g) de bromhi
drato de 2-bromoetilamina fueron añadidos acto seguido,
después de lo cual la mezcla fué agitada a la temperatura
ambiente durante 2 horas. El NaBr formado fué acto seguido
5 filtrado con succión y el filtrado fué evaporado en vacío
hasta quedar libre de disolvente. El residuo fué disuelto
en 75 ml de éter más 75 ml de agua, la capa acuosa fué se-
parada y la capa etérea fué lavada dos veces con 25 moles
de agua. Subsiguientemente, la capa etérea fué extraída
10 con 50 ml de HCl 2 N y después con 20 ml de agua. Los ex-
tractos en ácido fueron basificados con 75 ml de NaOH 2N
y después fueron extraídos tres veces con 50 ml de éter.
Los extractos etéreos recogidos fueron lavados tres veces
con 20 ml de agua y fueron secados sobre Na_2SO_4 . El éter
15 fué evaporado en vacío, como resultado de lo cual se ob-
tuvo un aceite. Este aceite fué disuelto en 5 ml de alco-
hol absoluto y fué acidificado hasta pH 4 con ácido clor-
hídrico alcohólico. Precipitó una sustancia cristalina
como resultado de la adición de éter. Esta sustancia fué
20 filtrada con succión y secada, y fué 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.

25 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 fué agitada a la temperatu-
30 ra ambiente durante 2 horas. El NaBr formado fué filtrado



con succión y el filtrado fué evaporado en vacío hasta que
dar libre de disolvente. El residuo fué disuelto en 50 ml
de agua y 50 ml de éter, y la capa acuosa fué separada. La
capa etérea fué lavada dos veces con 25 ml de agua y fué
5 secada sobre Na_2SO_4 . El éter fué eliminado en vacío, con
lo cual se formó un aceite. Este aceite fué disuelto en
aproximadamente 20 ml de alcohol absoluto y fué acidifica-
do con ácido clorhídrico alcohólico. Por la adición de
éter cristalizó la sal de clorhidrato. Después de enfriar,
10 ésta fué filtrada con succión. Después de dos recristali-
zaciones a partir de alcohol, el punto de fusión era de
236-238°C.

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

15 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.
Fué mezclada con 0,100 moles (20,5 g) de bromhidrato de
2-bromoetilamina. La mezcla fué agitada a la temperatura
20 ambiente durante 2 horas. Después fué filtrada con
succión del precipitado de NaBr formado, y el filtrado fué
evaporado en vacío hasta quedar libre de disolvente. El
residuo fué disuelto en 75 ml de éter. La capa acuosa fué
extraída y la capa etérea fué lavada dos veces con 25 ml
25 de agua. Acto seguido la capa etérea fué acidificada con
50 ml de HCl 2 N, después fué 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
30 fueron lavados tres veces con 25 ml de agua y después

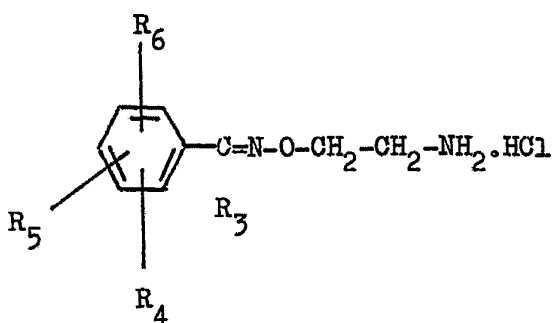


fueron secados sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el éter en vacío, quedó un aceite incoloro. Este fué disuelto en 10 ml de alcohol absoluto. La solución fué acidificada con ácido clorhídrico alcohólico hasta pH 4, después de lo cual se añadió éter y precipitó una sustancia cristalina. Esta fué filtrada 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 + compuesto de fórmula III

método B: Compuesto de fórmula IV + compuesto de fórmula V



	R_3	R_4	R_5	R_6	P. de f. °C	método	sedante	anti-convulsivo	anti-depresivo
		$2.\text{OCH}_3$			110,5-111	A	-	+	+
		$2.\text{OC}_4\text{H}_9$			70	B	+	+	-
		$3,4\text{-O-CH}_2\text{O}$			187-188	A	-	-	+
30	CH_3	$4.\text{CH}_3$			183-185	ejemplo 1			+



	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	P. de f.ºC	método	sedante	anti-convulsivo	anti-depresivo
	CH ₃	2.CH ₃	4 CH ₃		137-140	A	-	-	+
5	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	-	+	+
10	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-benzoxitiino-2,3			190-195	B			+
15	C ₂ H ₅	3CH ₃			157-159	B			+
	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	4OCH ₃		148-149,5	A	-	+	+
20	nC ₅ H ₁₁	3CH ₃			p. de eb., base 118/0,03	116-B			+
	nC ₅ H ₁₁	4CH ₃			97-98	ejemplo 3	-	+	+
	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	+	-	+
25	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			+
30	nC ₅ H ₁₁	3Cl	4CH ₃		50	B			+

26 JU



	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	P. de f.ºC	método	sedan	anti-convul	anti-depre
						do	te	sivo	sivo
	nC ₅ H ₁₁	3Cl	4OH		142-143	base	B		+
5	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		+
10	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		+ +
15	CH ₃				173-175		ejem- plo 6	-	+ +
	CH ₃	2,3-benzo			236-238		ejem- plo 7		+ +
	i.C ₃ H ₇				90,5-92,5		ejem- plo 8	-	- +
20	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	-	+ +
25		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	-	+ +
30		2Br			135,5-136,5		A	-	+ +



	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	P. de f.ºC	método	sedante	anti-convulsivo	anti-depressivo
					186,5-187	A	+	+	+
5	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	+		+
10	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	4nC ₄ H ₉			158,5-159,5	A	-	+	+
15	C ₂ H ₅	4Cl			150-151	A	-	-	+
	C ₂ H ₅	2Cl	4OCH ₃		130-131	A	-	+	+
	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	-	-	+
20	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	-	+	+
25	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	-	+	+
30	nC ₅ H ₁₁	2CH ₃			150/0,07 p. de eb. base	B	-		+



	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	P. de f.ºC	método	sedante	anti-convulsivo	anti-depressivo
5	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	+	-	+
10	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	-	-	+
15	nC ₅ H ₁₁	3Cl	4OCH ₃		106-108,5	B			+
	nC ₅ H ₁₁	3NO ₂			aceite, base	A	-	+	+
	nC ₅ H ₁₁	3,4 - benzo			80-81	B			+
	nC ₅ H ₁₁	2,3 - benzo			aceite, base	A	+	-	+
		3-metil-butil			127-128,5 maleato	A	-	-	+
20	nC ₆ H ₁₃				115-116 maleato	A	-	+	+
		ciclo-hexil			139,5-142	B			+
	nC ₇ H ₁₅				112,5-114 maleato	A	+	+	+
25	CH ₂ O	C ₃ H ₇			90-91 maleato	A	-		+
30									

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.

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.

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

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

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el día 5 de Abril de 1.967, bajo el N^o 67-048 10, y el día 14 de Diciembre de 1.968, 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 -

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:

28.1.71

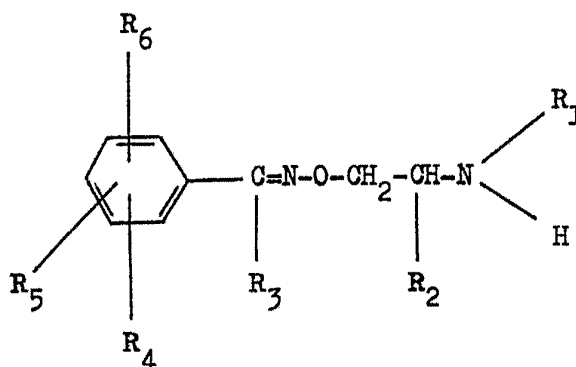
- 25 -

1.- Un método de preparar composiciones farmacéuticas a base de éteres de oxima, caracterizado porque un compuesto de la fórmula I



5

10



15 y sales del mismo 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 alcoxialcoholeno, un grupo alcoholtilco alcoholeno, un grupo alcoholisulfoxial-

20 alcoholeno, un grupo alcoholisulfonalcoholeno que tiene hasta 8 átomos de carbono o un grupo bencilo, y R_4 , R_5 y R_6 pueden representar cada uno un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo alcoxi o un grupo alcoholtilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, un grupo benciloxi, un grupo

25 hidroxilo, 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 representar cada uno un grupo meta-nitro o

30 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 ó un grupo 1,4-benzoxatiino-2,3, es mezclado con, o disuelto en, vehículos farmacéuticos sólidos ó líquidos.

2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un compuesto en el que R_1 y R_2 significan hidrógeno.

3.- Un método según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza en calidad de sustancia activa uno de los compuestos siguientes:

O-(2-amino-etil)benzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-metilbenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-n-butilbenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-metoxibenzaldoxima, 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-metilenodioxi-benzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-clorobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-4-clorobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2,4-diclorobenzaldoxima, O-(2-amino-etil)-2-bromo-benzaldoxima, 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'-metil-tioacetofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-cloroace-



tofenona-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-quinoleína-oxima, O-(2-amino-
etil)-2'-acetofluoreno-oxima, O-(2-amino-etil)-1'-acetonaft-
5 tona-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'-metilpro-
piofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metilpropiofenona-
10 oxima, O-(2-amino-etil)-4'-metoxipropiofenona-oxima,
O-(2-amino-etil)-4'-etoxi-propiofenona-oxima, O-(2-amino-
etil)-4'-n-butoxipropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-
4'-cloropropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-2'-cloro-4'-
metoxipropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-fluoro-4'-
15 metoxipropiofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-nitropropio-
fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3'-nitro-4'-metoxipropio-
fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-butirofenona-oxima, O-
(2-amino-etil)-4'-metilbutirofenona-oxima, O-(2-amino-
etil)-4'-cloro-butirofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-
20 metoxi-1'-butironaftona-oxima, O-(2-amino-etil)-isobutiro-
fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-(4-fluorofenil)-ciclopropil-
cetoxima, O-(2-amino-etil)-valerofenona-oxima, O-(2-amino-
etil)-2'-clorovalerofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-4'-
clorovalerofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-1'-valeronafto-
25 na-oxima, O-(2-amino-etil)-hexanofenona-oxima, O-(2-
amino-etil)-2'-metilhexanofenona-oxima, O-(2-amino-etil)-
3'-metilhexanofenona-oxima, O-(2-aminoetil)-4'-metilhexano-
fenona-oxima, O-(2-amino-etil)-3',4'-dimetilhexanofenona-
oxima, O-(2-amino-etil)-3'-metoxihexanofenona-oxima,
30 O-(2-amino-etil)-3',4'-metildioxihexanofenona-oxima,

0-(2-amino-etil)-4'-metiltiohexanofenona-oxima, 0-(2-amino-
etil)-2'-hidroxihexanofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-4'-
hidroxihexanofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-2'-clorohexa-
nofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-3'-clorohexanofenona-
5 oxima, 0-(2-amino-etil)-4'-clorohexanofenona-oxima, 0-
(2-amino-etil)-2',4'-diclorohexanofenona-oxima, 0-(2-
amino-etil)-3'-4'-diclorohexanofenona-oxima, 0-(2-amino-
etil)-2'-fluorohexanofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-4'-
fluorohexanofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-4'-bromohexano-
10 fenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-4'-(trifluorometil)hexano-
fenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-2'-metil-4'-clorohexanofe-
nona-oxima, 0-(2-amino-etil)-2'-cloro-4'-metilhexanofe-
nona-oxima, 0-(2-amino-etil)-3'-cloro-4'-metilhexanofeno-
na-oxima, 0-(2-amino-etil)-3'-cloro-4'-metoxi hexanofe-
15 nona-oxima, 0-(2-amino-etil)-3'-cloro-4'-hidroxihexano-
fenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-2',5'-dimetil-4'-cloro-
hexanofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-3'-nitrohexanofenona
oxima, 0-(2-amino-etil)-2'-aminohexanofenona oxima,
0-(2-amino-etil)-4'-aminohexanofenona oxima, 0-(2-amino-
20 etil)-4'-cianohexanofenona oxima, 0-(2-amino-etil)-2'-
hexanonaftona-oxima, 0-(2-amino-etil)-1'-hexanonaftona
oxima, 0-(2-amino-etil)-4-metilvalerofenona-oxima, 0-(2-
amino-etil)-n-heptanofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-
ciclohexilfenilcetoxima, 0-(2-amino-etil)-octanofenona-
25 oxima, 0-(2-amino-etil)-desoxibenzoin-oxima, 0-(2-amino-
etil)-2-n-propiloxiacetofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-
2-n-propiltioacetofenona-oxima, 0-(2-amino-etil)-2-n-
propilsulfinilacetofenona-oxima, y sales de los mismos
con ácidos farmacéuticamente aceptables.

30 4.- Un método según la reivindicación 1, caracteri-



zado porque se utilizan en calidad de sustancia activa

O-(2-amino-etil)-3'-amino-4'-metilhexanofenona-oxima y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 5.- Un método de preparar composiciones farmacéuticas a base de éteres de oxima.

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

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

10

Madrid,

P.A.