

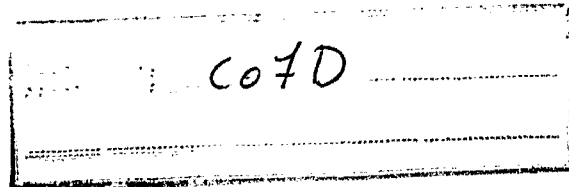
428897

26 \$



P.- 58.223

3.01.2 OA/6617-880



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en Ijssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO ANALOGICO PARA LA PREPARACION DE  
NUEVOS COMPUESTOS DE N-HIDROXI-AMIDINA"

(Clase Internacional CO7c)

18-9-74

-1-

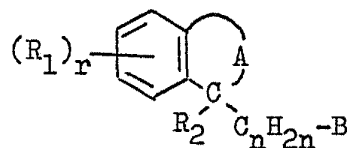
26 OCT



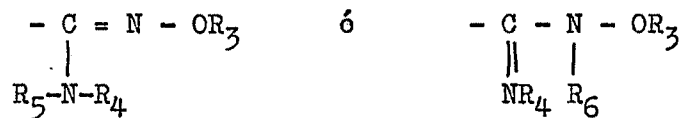
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de N-hidroxi-amidina biológicamente activos, y a procedimientos para prepararlos.

Se halló que los compuestos de fórmula general:

5



10 donde B es un grupo N-hidroxi-amidino de fórmula general:



15 A representa un grupo metileno, etileno o propileno, opcionalmente sustituido con grupos alcohol inferior

r representa el número 0, 1, 2, 3 ó 4

R<sub>1</sub> es hidroxilo, alcohol, alcoholitio o alcoxi, halógeno (F, Cl, Br ó I), trifluorometilo, nitro, amino o alcoholendioxo (1-4 C),

20

C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> es un grupo alcoholeno con 0-4 átomos de carbono,

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, alcohol, arilo o alcohol,

25

26 SET 

$R_3, R_4, R_5$  representan hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o acilo, y

$R_6$  representa hidrógeno, alcoholo, o fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos con grupos metilo

5

así como las sales de adición de ácido de los mismos, son compuestos biológicamente activos valiosos.

10

Los compuestos I poseen actividades antihipertensoras y vasodilatadoras. En contraste con muchos otros compuestos antihipertensores, conservan su actividad en el caso de administración oral. Los compuestos I poseen además una valiosa actividad antitrombosis, más particularmente inhiben la agregación de plaquetas de la sangre, e inducen una inhibición de la actividad de la enzima trombina. Además, los compuestos I pueden ser usados por su actividad biocida.

15

20

Se ha de entender que los compuestos de fórmula general I en los que  $r = 0$  son compuestos sin sustitución alguna en el anillo de fenilo. Los compuestos I en los que  $r = 1$  son compuestos que llevan en el anillo de fenilo uno de los sustituyentes mencionados en la definición de  $R_1$ , mientras que los compuestos I en los que  $r = 2, 3$  o  $4$  son compuestos que llevan en el anillo de fenilo dos o más sustituyentes, idénticos o diferentes, de los mencionados en la definición de  $R_1$ .

25



5 Por "grupo alcoholilo" o "grupo alcoholilo inferior" se quiere decir un grupo alcoholilo ramificado o sin ramificar, de 1-6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo o hexilo.

El grupo alcoholilo de los restos alcoxi y alcoholitio tiene el mismo significado.

10 El grupo aralcoholilo mencionado en la definición de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es preferiblemente un grupo fenilalcoholilo en el que el grupo alcoholilo contiene 1-4 átomos de carbono, tal como bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenil-isopropilo, fenilbutilo y fenilisobutilo.

15 El grupo arilo mencionado en la definición de  $R_2$  es preferiblemente un grupo fenilo que puede estar sustituido, tal como fenilo, o-tolilo, p-tolilo, xililo, etc.

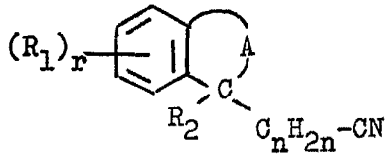
20 El grupo acilo mencionado en la definición de  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es, en general, un resto ácido derivado de un ácido carboxílico orgánico de 1-18 átomos de carbono, más en particular ácidos carbámicos, ácidos carboxílicos alifáticos inferiores de 1-6 átomos de carbono, y ácidos carboxílicos ciclo- o aralifáticos con 6-10 átomos de carbono.

25 Los compuestos según la fórmula general I se pueden preparar por cualquier método comúnmente usado para este tipo de compuestos.



De la forma más fácil, los compuestos de la invención se pueden preparar haciendo reaccionar el nitrilo de fórmula II:

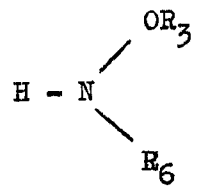
5



II

10

con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina de fórmula general III:



15

III

o una sal de adición de ácido del mismo, donde A, R<sub>1</sub>, r, R<sub>2</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados antes mencionados.

20

Además, los compuestos I se pueden preparar por condensación de una O- o S-alcoholiso(tio) amida de fórmula general:

25



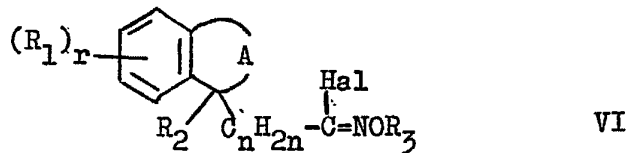


26 SET.



haciendo reaccionar (la tionamida) con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina según la fórmula general III, o una sal de adición de ácido del mismo.

5 Finalmente, los compuestos I se pueden preparar partiendo de un compuesto de fórmula general VI:



10

donde  $R_1$ ,  $r$ ,  $A$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $C_nH_{2n}$  tienen los significados antes mencionados, y Hal representa halógeno (F, Cl, Br, I), preferiblemente un grupo cloro o bromo, haciendo reaccionar (VI) con amoniaco o una amina primaria o secundaria de fórmula general VII:

15



20

o una sal de adición de ácido de la misma, donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados antes mencionados.

25

El compuesto de partida VI requerido para esta reacción se puede preparar de cualquier manera usual, preferiblemente halogenando la correspondiente aldoxima (ob-



tenida a partir del aldehído correspondiente).

La hidroxilamina o derivados de hidroxilamina según la fórmula III requeridos en las reacciones de condensación antes mencionados, son, por ejemplo, hidroxilamina (base libre), éter hidroxilaminometílico, éter hidroxilaminoetílico, éter hidroxilaminopropílico, éter hidroxilaminobencílico, metilhidroxilamina, etilhidroxilamina, isopropilhidroxilamina, bencilhidroxilamina, fenilhidroxilamina, o-tolilhidroxilamina, p-tolilhidroxilamina, éter metilhidroxilamino-metílico, y las sales de adición de ácido de los mismos.

Las aminas según la fórmula general VII que se pueden usar en la reacción de condensación antes mencionada con el compuesto VI son, por ejemplo, amoniaco, metilamina, dimetilamina, etilamina, isopropilamina, bencilamina, feniletilamina, (N)bencil(N)metilamina, fenilpropilamina, y las sales de adición de ácido de los mismos.

La mayoría de los sustituyentes opcionales en el anillo de fenilo ( $R_1$ ), en los átomos de nitrógeno ( $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ) o en el átomo de oxígeno ( $R_3$ ) ya están preferiblemente presentes en uno de los compuestos de partida antes mencionados (II, IV o VI).

Sin embargo, es posible introducir o modificar esos sustituyentes en una reacción subsiguiente, después de las reacciones de condensación antes mencionadas. Esto



es especialmente válido para una posible acilación de los compuestos de fórmula I.

5 Por ejemplo, el grupo N-hidroxilo de un compuesto I (con  $R_3 = H$ ) puede ser (ar)alcoholado de manera usual con, por ejemplo, diazometano, diazoetano, sulfato de dimetilo, o mediante una síntesis de Williamson. De manera usual, este grupo N-hidroxilo puede ser acilado además con un ácido carboxílico orgánico, o preferiblemente con un derivado funcional del mismo.

10 Un átomo de nitrógeno de los compuestos I, en los que al menos uno de los sustituyentes  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  es hidrógeno, puede ser acilado de la manera usual, por ejemplo con anhídridos, o (ar)alcoholado, por ejemplo con haluros de (ar)alcoholo o mediante una reacción de Eschweiler-Clarke.

15 Es posible además modificar ciertos sustituyentes ( $R_1$ ) del anillo fenílico de un compuesto I. Un grupo hidroxilo, por ejemplo, puede ser convertido de manera usual en un grupo alcoxi, un grupo nitro en un grupo amino, un grupo amino en hidroxilo o halógeno, un grupo metoxi en un grupo hidroxilo, etc.

20 Los compuestos de fórmula I tienen propiedades alcalinas. Dependiendo de las condiciones de reacción en que se preparen, se pueden obtener como base libre o como sal de adición de ácido. Sin embargo, si se desea, la base

25



I libre se puede preparar a partir de la sal, por ejemplo por reacción con un compuesto alcalino o mediante un intercambiador de iones, mientras que la base libre se puede convertir en sal de adición de ácido de la manera usual.

5 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar la base I libre con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, 10 ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido benzoico.

Por la fórmula general I de los productos finales se vé que los compuestos según la invención contienen un átomo de carbono asimétrico, lo que significa que son 15 posibles tanto las mezclas I racémicas como los compuestos I ópticamente activos. Estos compuestos I ópticamente activos también pertenecen a los compuestos según la invención. Se pueden preparar directamente a partir de un 20 producto de partida (II, IV, VI) ópticamente activo, o se pueden obtener por resolución de la mezcla I racémica por un método comúnmente usado para resoluciones similares.

25 Los compuestos I que se han de preferir en vista de sus actividades antihipertensoras y vasodilatadoras



se caracterizan por la siguiente definición (ya sea individualmente o en combinación):

- 5 A representa un grupo etileno opcionalmente sustituido y más en particular un grupo metileno opcionalmente sustituido,
- r es el número 0, 1 o 2, preferiblemente 0,
- $C_n H_{2n}$  representa un grupo metileno, y más preferiblemente está completamente ausente ( $n = 0$ ),
- 10  $R_3$  representa hidrógeno o un grupo acilo adecuado, especialmente un grupo acilo derivado de un ácido carbámico o un ácido carboxílico alifático o aralifático inferior, tal como carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-bencilcarbamoilo, acetilo, propionilo, 15 butirilo, pentanoilo, benzoilo, fenilacetilo o fenilpropionilo,

$R_4, R_5$  y  $R_6$  son hidrógeno.

20 Los compuestos I que se han de preferir en vista de sus excelentes actividades antitrombosis se caracterizan por las siguientes definiciones, ya sea individualmente o en combinación:

- A representa un grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido,
- 25 r es el número 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2,



$C_nH_{2n}$  representa un resto metileno, o está ausente ( $n = 0$ ),

$R_3$  representa hidrógeno,

$R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior.

5

Como ya se ha mencionado anteriormente, los derivados de acilo, en particular los derivados de O-acilo, de la fórmula general I se preparan preferiblemente acilando un compuesto I (en el que  $R_3 = H$ ) de la manera usual, por ejemplo con anhídridos tales como anhídrido de ácido acético, anhídrido de ácido propiónico, anhídrido de ácido butírico, anhídrido de ácido fenilacético, etc., o con haluros de ácido tales como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de butirilo, cloruro de dimetilcarbamoilo, cloruro de fenilacetilo, etc. Sin embargo, los derivados I de O-carbamoilo también se pueden preparar con ácido ciánico o sales adecuadas, preferiblemente sales de metal alcalino de los mismos, tal como la sal de sodio, potasio o litio, o con isocianatos, particularmente N-alcoholo inferior-isocianatos, N-fenilisocianatos y N-fenilalcoholo(inferior)-isocianatos, tales como N-metilisocianato, N-etilisocianato, N-propilisocianato, N-butilisocianato, N-fenilisocianato, N-p-tolilisocianato, N-bencilisocianato, N-feniletilisocianato, etc.

10

15

20

25

La preparación de los compuestos de O-carbamoilo



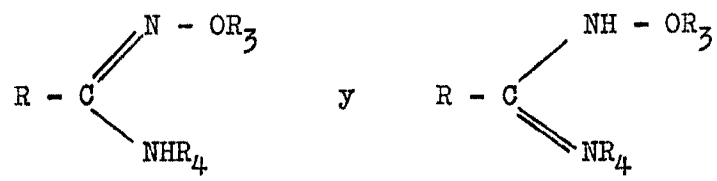
según la invención, con ayuda de un isocianato, tiene lugar convirtiendo la amidoxima I ( $R_3 = H$ ) con un isocianato, a temperatura ambiente ( $-20^{\circ}C - +50^{\circ}C$ ). Los compuestos de O-carbamóilo sin sustituir se pueden preparar convirtiendo la amidoxima I con ácido ciánico, preferiblemente en solución acuosa, o convirtiendo una sal de adición de ácido de la amidoxima I con un cianato de metal alcalino. En esta última conversión se forma in situ ácido ciánico.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía oral y local, así como parenteral, preferiblemente en dosis diaria de 0,001 a 50 mg por kg de peso del cuerpo. Para este fin los compuestos se incorporan en una forma de dosificación adecuada para administración oral, local o parenteral, por ejemplo una tableta, píldora, cápsula, solución, suspensión, emulsión, pasta o pulverización, por un método comúnmente usado para otros compuestos biológicamente activos.

Se ha de preferir una forma de dosificación para administración oral.

La posición del doble enlace entre los átomos de nitrógeno y carbono en el grupo B de la fórmula I no se puede determinar inequívocamente. Dado que es posible un tautomerismo (si  $R_5$  y  $R_6 = H$ ), tiene lugar un equilibrio entre los compuestos:

25



5                    En lo que se refiere a la nomenclatura adoptada en los ejemplos, y en la medida en que pueda existir un tautomerismo, se da por descontado que se obtendrá principalmente la oxima, de manera que estos compuestos se indican como derivados de carboxamidoxima. Si no es  
10 posible el tautomerismo ( $R_5$  o  $R_6$  es distinto de hidrógeno), los productos se indican como N-hidroxi-carboamidinas.

Ejemplo I

15 a) Benzociclobuten-1-carboxamidoxima y sales de la misma  
Se mezclan 50 g de 1-ciano-benzociclobuteno (Org. Synth. 48, 92 (1968)) con una solución obtenida con 250 ml de metanol, 7 g de litio y 70 g de clorhidrato de hidroxilamina. La agitación durante 30 minutos eleva la  
20 temperatura de la mezcla de reacción a 30-35°C. Tras agitación adicional durante 4 horas se obtiene un precipitado que se aísla por filtración y se lava con 50 ml de agua. El sólido se cristaliza una vez con éter; punto de fusión (base libre): 110-113°C. Esta sustancia se disuelve  
25 en etanol absoluto. Se añaden a la solución 40,5 ml de



26

una solución de HCl 7,7 N en etanol absoluto, seguido por adición de 600 ml de éter. El precipitado formado se filtra y recristaliza con etanol-éter.

Rendimiento: 57 g; punto de fusión de la sal de HCl: 170-172°C.

La sustitución del HCl por ácido maleico produce el maleato correspondiente; punto de fusión 106-107°C.

b) Usando una solución de N-metilhidroxilamina en alcohol, en vez de hidroxilamina .HCl, se obtiene el compuesto N-hidroxi-N-metil-benzociclobuten-1-carboxamida.HCl; punto de fusión 184-185°C.

De la misma manera antes descrita se obtiene la sal de HCl, fumarato y maleato de O-metil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima, si en vez de hidroxilamina.HCl se aplica una solución alcohólica de éter hidroxilaminometílico.

De la misma manera antes descrita se obtiene el compuesto O-bencil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl si en vez de hidroxilamina.HCl se aplica una solución alcohólica de éter hidroxilaminobencílico.

#### Ejemplo II

Resolución de (+)-benzociclobuten-1-carboxamidoxima racémica

A una solución de 20 g de la base libre obtenida en el Ejemplo I en 50 ml de metanol se añaden 9,6 g



de ácido L(-)mandálico, y se disuelve por calentamiento.

La sal que precipita por enfriamiento se aísla y recristaliza con etanol-isopropanol (2:1).

5 La hidrólisis de la sal obtenida de esta manera, con NaOH, produce 3 g de (+)-benzociclobuten-1-carboxamidoxima;  $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$  (c = 1 en cloroformo).

10 La adición de una cantidad equivalente de HCl en alcohol absoluto produce la sal clorhídrica (2,4 g) con un punto de fusión de 159-161°C y  $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$  (c = 1,05 en metanol).

El filtrado de las aguas madres se trata con bicarbonato sódico. La base libre obtenida se trata con ácido D(+)-mandálico en alcohol, de la misma manera antes descrita.

15 La sal purificada se trata análogamente con NaOH, produciendo 2,5 g de (-)-benzociclobuten-1-carboxamidoxima:  $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$  (c = 1 en cloroformo).

20 La sal de HCl obtenida de ella (2,5 g) tiene un punto de fusión de 159-161°C, y  $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$  (c = 0,98 en metanol).

### Ejemplo III

#### O-carbamato de benzociclobuten-1-carboxamidoxima

25 Se disuelven en 10 ml de agua 3,0 g de benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl, obtenida en el Ejemplo I,



5 tras lo cual se enfría la solución hasta 5°C. Se añade a esta solución una solución de 3 g de cianato potásico en 10 ml de agua. Tras un periodo de 30 min de agitación, el precipitado formado es separado por filtración y se-

5 cado. El polvo blanco se recristaliza con benceno/ciclohexano.

Rendimiento: 1,3 g; punto de fusión 106-107°C;

Rf en tolueno:acetona (6:4) = 0,45 sobre SiO<sub>2</sub>.

10

Ejemplo IV

O-(N-metilcarbamato) de benzociclobuten-1-carboxamidoxima

15 A una suspensión de 8,1 g de benzociclobuten-1-carboxamidoxima (obtenida en el Ejemplo I) en 50 ml de benceno se añade una solución de 2,75 g de metilisocianato en 25 ml de benceno a aproximadamente 8°C. (La temperatura se debe mantener por debajo de 10°C). Se agita la mezcla durante una hora adicional, y luego se separa por destilación bajo presión disminuída. El residuo se recristaliza en acetato de etilo.

20 Rendimiento: 4,0 g; punto de fusión 134-135°C.

Rf en cloroformo:metanol (95:5) = 0,44 sobre SiO<sub>2</sub>.

De la misma manera se prepara la sustancia:

O-(N-metilcarbamato) de 4,5-metilendioxi-benzociclobuten-1-carboxamidoxima; punto de fusión 170-171°C

25 y O-(N-metilcarbamato) de 4,6-dimetil-benzociclobuten-1-



carboxamidoxima; punto de fusión 103-105°C.

Ejemplo V

5 a) Clorhidrato de indano-1-carboxamidoxima

6,4 g de 1-cianoindano (J. Org. Chem. 27 3836 (1962))  
se tratan a reflujo con 83 ml de hidroxilamina 0,8 N en  
etanol absoluto, durante 2,5 horas. Luego se evapora el  
disolvente y se disuelve el residuo en etanol, tras lo  
10 cual se vuelve a evaporar el disolvente. Se añade prime-  
ramente al residuo una cantidad equivalente de HCl 6,5  
N en etanol absoluto, seguido por adición de éter. El  
precipitado formado se separa por filtración y se crista-  
liza con etanol/éter. Rendimiento: 3 g; punto de fusión  
15 188-190°C. Rf en metanol:ácido acético (98:2) = 0,80 so-  
bre SiO<sub>2</sub>. De manera similar se preparan:  
N-hidroxi-N-metil-indano-1-carboxamidina.HCl  
N-hidroxi-N-fenil-indano-1-carboxamidina.HCl, y  
N-hidroxi-N-p-tolil-indano-1-carboxamidina.HCl.

20

Ejemplo VI

a) Clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxami-  
doxima

25 Se trata a reflujo durante 7 horas una mezcla de 6,9 g de

26 SET 1974

1-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (J. Org. Chem. 27,  
3836 (1962)) y 165 ml de hidroxilamina 0,4 N en etanol  
absoluto. Tras evaporación del disolvente bajo vacío se  
elimina el exceso de hidroxilamina por repetida evapora-  
5 ción con etanol. El residuo se trata con 6,4 ml de HCl  
6,8 N en etanol. El precipitado formado se recristaliza  
con etanol-éter.

Rendimiento: 4,3 g; punto de fusión 195-197°C.

Rf en tolueno:etanol (7:3) = 0,68 sobre SiO<sub>2</sub>.

10 b) De manera similar se preparan:

N-hidroxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxami-  
dina.HCl,

N-hidroxi-N-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxa-  
midina.HCl.

15

#### Ejemplo VII

#### Clorhidrato de 1-metil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima

Se mezclan 2,9 g de 1-metil-1-ciano-benzociclo-  
20 buteno (J. Org. Chem. 37, 820 (1972)) con 94 ml de hidro-  
xilamina 0,3 N en etanol absoluto, y se agita a temperatu-  
ra ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se eva-  
pora, método que, tras añadir alcohol al residuo, se re-  
pite algunas veces para eliminar el exceso de hidroxila-  
25 mina.



Luego se agita el residuo durante algunos minutos en ciclohexano, tras lo cual la sustancia sólida se separa por filtración y se disuelve en alcohol. Se añaden a esta solución 2,5 ml de HCl 6,5 N en etanol, seguido por adición en éter, lo que produce un precipitado que se recristaliza en etanol absoluto/éter.

Rendimiento: 2,2 g; punto de fusión 154-156°C.

Rf en metanol; ácido acético (98:2) = 0,80 sobre SiO<sub>2</sub>.

De la misma manera se preparan las bases libres:  
10 l-bencil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima; punto de fusión 129-130°C,

l-isopropil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima; punto de fusión 109-110°C.

15

#### Ejemplo VIII

#### Clorhidrato de N-metil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima

a) Una solución de 33,3 g de cloruro de benzociclobuten-1-carbonilo (J. Med. Chem. 8, 255 (1965)) en éter se añade gota a gota a una solución de 100 ml de metilamina 4 N en etanol absoluto. Tras agitación durante 15 minutos la mezcla se vierte en agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. El residuo obtenido tras secar y evaporar los extractos se recristaliza en tolueno.

25

Rendimiento: 25,3 g de N-metil-benzociclobuten-1-carboxa-

26 SE



mida. Punto de fusión 106-109°C.

5 b) 31,8 mg del compuesto obtenido en a) se disuelven en 800 ml de dioxano, y tras la adición de 12,4 g de sulfuro sódico sólido se agita durante 10 minutos. Luego se añaden 44,4 g de  $P_2S_5$ , tras lo cual la mezcla se calienta y agita durante 2 horas a 80°C.

10 Tras enfriar la mezcla se vierte en agua, tras lo cual la mezcla resultante se somete a extracción con  $CH_2Cl_2$ . El residuo obtenido por lavado, secado y evaporación de los extractos se recrystaliza en etanol-agua (1:1). Rendimiento: 32 g de N-metil-benzociclobuten-1-carbotionamida. Punto de fusión 65-68°C.

15 c) El producto (32 g) obtenido en b) se disuelve en benceno, tras lo cual se añaden 28,4 g de yoduro de metilo, con agitación. La mezcla se trata a reflujo durante 30 minutos, y luego se enfría hasta 0°C.

El precipitado formado se separa por filtración.

Rendimiento: 46,8 g de yodhidrato de N,S-dimetil-benzociclobuten-1-carboisotionamida.

20 d) 3,2 g del producto obtenido en c) se disuelven en 15 ml de hidroxilamina 0,8 N en etanol absoluto, y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente.

25 El yodhidrato obtenido por evaporación de la mezcla se trata con NaOH 4 N, tras lo cual se somete la mezcla a extracción con cloruro de metileno.



Tras secado y evaporación de los extractos se añade al residuo una cantidad equivalente de HCl 6,5 N en etanol absoluto. Por adición de éter se obtiene un precipitado que se separa por filtración y se recristaliza en etanol-éter.

5 Rendimiento: 0,5 g de clorhidrato de N-metil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima; punto de fusión 148-150°C.

Rf en metanol:ácido acético (98:2) = 0,75 sobre SiO<sub>2</sub>.

#### Ejemplo IX

10

a) De la misma manera que se describe en el Ejemplo VIIIa), se preparan: N-metil-indano-1-carboxamida, indano-1-carboxamida, N-bencil-indano-1-carboxamida y N-etil-benzociclobuten-1-carboxamida, tras lo cual esos compuestos se convierten de la manera que se menciona en VIII b) y c), respectivamente en:

15

N,S-dimetil-indano-1-carboisotionamida.HI; S-metilindano-1-carboisotionamida.HI; N-bencil,S-metil-indano-1-carboisotionamida.HI; y N-etil,S-metil-benzociclobuten-1-carboisotionamida.HI.

20

b) Las isotionamida obtenida en a) se convierten con hidroxilamina, de la manera descrita en el Ejemplo VIII d), respectivamente en: N-metil-indano-1-carboxamidoxima, indano-1-carboxamidoxima, N-bencil-indano-1-carboxamidoxima y N-etil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.

25

26



c) Haciendo reaccionar los compuestos obtenidos en a), de la manera que se menciona en el Ejemplo VIII d), con una solución alcohólica de N-metil-hidroxilamina, se obtienen los siguientes compuestos:

5 N,N'-dimetil,N-hidroxi-indano-1-carboxamidina, N-hidroxi-N-metil-indano-1-carboxamidina, N-bencil,N'-hidroxi-N'-metil-indano-1-carboxamidina, y N-etil-N'-hidroxi,N'-metil-benzociclobuten-1-carboxamidina.

10

Ejemplo X

Clorhidrato de benzociclobuten-1-metilcarboxamidoxima

a) 1-cianometil-benzociclobuteno

15 Una solución de 13 g de tosilato de 1-hidroximetil-benzociclobuteno (J. Med. Chem. 8, 256 (1965)) en 5 ml de sulfóxido de dimetilo se añade a una solución de 2,6 g de cianuro sódico en 26 ml de sulfóxido de dimetilo. Esta mezcla se calienta a 65°C durante una hora.

20 Luego se vierte la mezcla de reacción en 300 ml de agua, y se somete a extracción con éter.

El residuo aceitoso obtenido tras secado y evaporación de los extractos en éter se destila bajo vacío. El producto (5,3 g de aceite) tiene un punto de ebullición de 104-105°C a 2 mm Hg.

25

Rf en tolueno:etanol (8:2) = 0,9 sobre SiO<sub>2</sub>.



b) Clorhidrato de benzociclobuten-1-metilcarboxamidoxima  
 3,25 g del aceite obtenido en a) se añaden a 50 ml de una  
 solución de hidroxilamina 4 N en metanol absoluto. Tras  
 tratar a reflujo durante 3 horas se evapora la mezcla de  
 5 reacción, y tras añadir etanol absoluto al residuo se vuel-  
 ve a evaporar.

Luego se disuelve el residuo en éter, y la solución obte-  
 nida se lava con agua, se seca sobre  $MgSO_4$  y se evapora.  
 Se añaden al residuo 10 ml de etanol absoluto, y una can-  
 10 tidad equivalente de HCl 8 N en etanol absoluto.

La adición de éter a esa solución facilita la precipita-  
 ción del compuesto del título. El precipitado formado se  
 separa por filtración.

Punto de fusión 161-163°C.

15 Rf en tolueno (8:2) = 0,40 sobre  $SiO_2$ .

Ejemplo XI

De manera similar a la indicada en el Ejemplo  
 20 X b), se preparan los siguientes compuestos:  
 clorhidrato de 5-metoxi-benzociclobuten-1-carboxamidoxima,  
 clorhidrato de 6-metoxi-indeno-1-carboxamidoxima,  
 clorhidrato de 4,5-dimetoxi-benzociclobuten-1-carboxami-  
 doxima,  
 25 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxamidoxi-

26 SET 1974



- ma.HCl,  
5-nitro-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
5-cloro-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
5-amino-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
5  
5-hidroxi-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
4,5-dihidroxi-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
4,5-metilendioxi-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
4-cloro-6-metil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
3,4,5,6-tetrametil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl,  
10 N-hidroxi-N-metil-5-metoxi-benzociclobuten-1-carboxami-  
dina.HCl.

Ejemplo XII

- 15 4,6-dimetil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl  
a) 1-ciano-4,6-dimetil-benzociclobuteno  
Se añaden 12 g de cianuro sódico a 20,5 g de 1-cloro-  
4,6-dimetil-benzociclobuteno crudo (Org. Preparations  
& Procedures 2, 89 (1970)), disuelto en 75 ml de sulfó-  
20 xido de dimetilo.  
La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante una  
noche. Tras enfriar la mezcla, se vierte en agua y se  
somete a extracción con hexano. El extracto en hexano  
se lava hasta neutralidad, se seca y se evapora. Tras  
25 destilación y cristalización del residuo con éter de pe-



tróleo, se obtienen 4 g de 1-ciano-4,6-dimetil-benzociclobuteno. Punto de fusión 62-64°C.

b) 4,6-dimetil-benzociclobuten-1-carboxamidoxima.HCl

5 Se añaden 9 ml de una solución 4 N de hidroxilamina en metanol absoluto a 2,85 g del compuesto obtenido en a). Tras tratar a reflujo durante 2 horas se separa por evaporación el exceso de hidroxilamina.

10 El residuo se somete a extracción con éter, y los extractos etéreos se lavan con agua. El residuo obtenido tras evaporación se convierte, con 3,5 ml de HCl 5,5 N en alcohol absoluto, en la sal clorhidrato.

Rendimiento: 2,4 g; punto de fusión 174-176°C.

Rf en tolueno:etanol (8:2) = 0,49 sobre SiO<sub>2</sub>.

15

Ejemplo XIII

Clorhidrato de 3,3-dimetilindano-1-carboxamidoxima

a) Se hace pasar HCl gaseoso seco durante 4,5 horas a través de una solución de 27 g de 3,3-dimetil-indanol-1, Can. 20 J. Chem. 42, 1718 (1964), en hexano, a la que se han añadido 22,5 g de CaCl<sub>2</sub>. Se filtra la mezcla de reacción, y se lava el filtro con hexano. Se evapora el filtrado a baja temperatura. Se obtienen 29,6 g del compuesto clorado 25 SiO<sub>2</sub>.

26 S.L.



b) Se añaden 12,5 g de cianuro sódico a 1-cloro-3,3-dimetil-indano obtenido en a), que se disuelve en 125 ml de sulfóxido de dimetilo. Se calienta la mezcla a 60°C durante una hora, y luego a 70°C durante 2 horas. Tras enfriar y verter la mezcla en agua, la mezcla acuosa se somete a extracción con hexano, y los extractos en hexano se lavan, se secan y se evaporan (aceite). Tras destilación del aceite bajo vacío, se obtienen 22,3 g de 1-ciano-3,3-dimetilindano con un punto de ebullición de 95-97°C/0,1 mm Hg. Rf en tolueno:acetato de etilo (9:1) = 0,68 sobre SiO<sub>2</sub>.

c) Se añaden 190 ml de hidroxilamina 0,4 N en etanol a 8,6 g del compuesto obtenido en b). Se trata la mezcla a reflujo durante 7 horas, y luego se evapora. El residuo se disuelve en etanol, y la solución se vuelve a evaporar. Se repite este método varias veces, para eliminar completamente el exceso de hidroxilamina. Luego se trata el residuo obtenido con 7,75 ml de HCl 6,8 N en etanol. El precipitado se recristaliza en etanol-éter. Rendimiento: 7,6 g; punto de fusión 197-199°C. Rf en tolueno:acetato de etilo (7:3) = 0,70 sobre SiO<sub>2</sub>.

Ejemplo XIV

25 O-(N,N-dimetilcarbamato) de benzociclobuten-1-carboxamido-

26 JUL 1954



ma

Se disuelven 2,4 g de benzociclobuten-1-carboxamidoxima en 30 ml de cloroformo. Se añaden a esta solución 1,6 g de trietilamina y 1,6 g de cloruro de dimetilcarbamóilo. La mezcla resultante se trata a reflujo durante aproximadamente una hora, y luego se evapora. Se diluye el residuo con agua, y tras ello se somete a extracción con benceno. Los extractos en benceno se secan y se evaporan. El residuo obtenido se cristaliza en benceno/ciclohexano.

5

10 Rendimiento: 1,3 g; punto de fusión 145-147°C.  
Rf en cloruro de metileno:acetona (7:3) = 0,64 sobre SiO<sub>2</sub>.

Ejemplo XV

15 O-acetato de benzociclobuten-1-carboxamidoxima

Se añaden 2,6 ml de cloruro de acetilo a una solución de 4 g de benzociclobuten-1-carboxamidoxima en 40 ml de piridina seca. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, y luego se somete a extracción con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se cristaliza con cloruro de metileno.

20

Rendimiento: 2,8 g; punto de fusión 126-128°C.

25

26 SET.



Ejemplo XVI

O-(3-fenilpropionato) de benzociclobuten-1-carboxamidoxima

5 Se disuelven 2,4 g de benzociclobuten-1-carboxa-  
midoxima en 22,5 ml de piridina seca, y se enfría hasta  
0°C. Se añaden gota a gota a esa solución 3,35 ml de cloru-  
ro de 3-fenilpropionilo. Tras agitar durante 3 horas, la  
mezcla de reacción se vierte en 50 ml de agua, y el preci-  
pitado se separa por filtración. Se cristaliza el sólido  
10 en tolueno.

Rendimiento: 1,5 gramos; punto de fusión 144-145°C.

De la misma manera se prepara:

O-benzoato de benzociclobuten-1-carboxamidoxima; punto de  
fusión 130-132°C.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Holanda, el 3 de Agosto de 1973, con el nº 73.10741,  
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-  
tatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

19-9-74

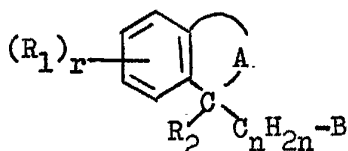


REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento analógico para la preparación de nuevos compuestos de N-hidroxi-amidina de la fórmula:

10

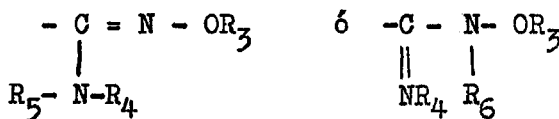


I

15

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, donde B representa un grupo N-hidroxi-amidino de fórmula general:

20



25

A representa un grupo metileno, etileno o propileno, opcionalmente sustituido con alcohol; r es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; R<sub>1</sub> representa hidroxilo, alcohol, alcohilito,

*Rg*

26 SET 1974



5 alcoxi, halógeno (F, Cl, Br, I), trifluorometilo, nitro, amino o alcoholendioxi (1-4 C);  $C_nH_{2n}$  es un grupo alcoholeno con 0-4 átomos de carbono;  $R_2$  representa hidrógeno, alcoholo, arilo o aralcoholo;  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  representan hidrógeno, alcoholo, aralcoholo o acilo;  $R_6$  representa hidrógeno, alcoholo o fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos con metilo, caracterizado porque esos compuestos se preparan de manera conocida para compuestos similares.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque: a) se hace reaccionar un nitrilo de fórmula II con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina de fórmula III, o una sal de adición de ácido del mismo; o b) se hace reaccionar una (O)- ó (S)-alcoholiso(tio)-amida de fórmula IV, o una sal de adición de ácido de la  
15 misma, con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina de fórmula III, o una sal de adición de ácido del mismo; o c) se hace reaccionar una carbotioamida de fórmula IV A con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina de fórmula III, o una sal de adición de ácido del mismo; o d)  
20 se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI con amoniaco o una amina de fórmula VII, o una sal de adición de ácido de la misma; tras lo cual, si se desea, el producto obtenido puede ser acilado o (ar)alcoholado de la manera usual, y/o se puede resolver en sus enantiomorfos ópticos,  
25 y/o se puede convertir en una sal de adición de ácido.

18-9-74

-32-

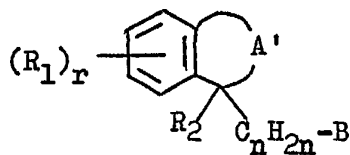
26 SET. 19



5 3a.- Procedimiento según la reivindicación 2a para preparar derivados de O-acilo de fórmula general I, caracterizado porque se acila de la manera usual un compuesto de fórmula I, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, o una sal de adición de ácido del mismo.

10 4a.- Procedimiento según la reivindicación 3a, para preparar o-carbamatos de fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula I, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, o una sal de adición de ácido del mismo, con un haluro de carbamoilo, un anhídrido de carbamoilo, un isocianato, o con ácido ciánico o una sal de metal alcalino del mismo.

15 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula:



20 o una sal de adición de ácido del mismo, donde A' representa un grupo metileno o etileno, opcionalmente sustituido con alcoholo (1-6 C), y R<sub>1</sub>, r, R<sub>2</sub>, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> y B tienen los significados indicados en la reivindicación 1a.

25 6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,

18-9-74

-33-

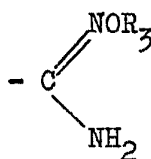
*kg*

26 SET.



caracterizado porque se prepara un compuesto en el que "B" representa el resto;

5



10

7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara un compuesto en el que "r" es el número 0, 1 ó 2.

8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara un compuesto en el que "r" es el número 0.

15

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara un compuesto en el que  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  representa un resto de metileno, o está completamente ausente.

20

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara un compuesto en el que  $\text{R}_3$  es hidrógeno.

11<sup>a</sup>.- Procedimiento analógico para la preparación de nuevos compuestos de N-hidroxi-amidina.

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

25

18-9-74

-34-

*ke*

26 SET.



Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas  
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 26 SET. 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poderes *[Handwritten Signature]*

18-9-74/GM.

*[Handwritten Signature]*

-35-