



PATENTE DE INVENCION

Br. 139

Int. Cl. C07C 13/00, C07d 5/32,
15/12, 63/20 // A61K 27/00

33816

Memoria Descriptiva

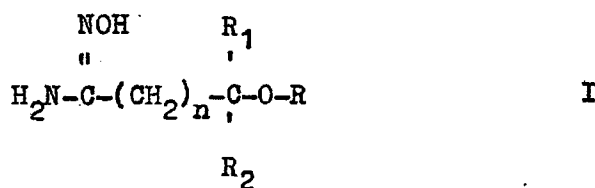
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMIDOXIMA

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue Pierre
1er de Serbie, 39., F - 75008 PARIS, Francia.

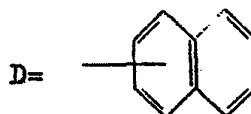
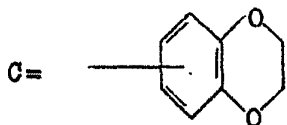
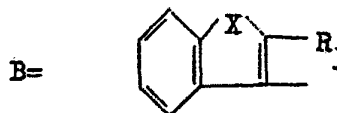
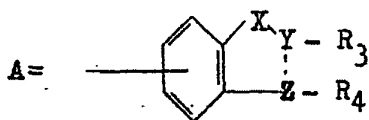
Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar nuevos derivados de amidoxima que tienen acti-
vidad farmacológica.

Según la invención, se proporcionan derivados de
amidoxima de fórmula general:



en la que R_1 y R_2 , iguales o diferentes, representan hidrógeno o un alquilo inferior de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, n es 0, 1 ó 2 y R se elige del grupo consistente en:

5



en donde X es oxígeno o azufre, $Y\dots Z$ representa $\text{HC}-\text{CH}$ ó $\text{C}=\text{C}$, R_3 y R_4 , que son iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, con las condiciones de que:

10

- a) Cuando n es 1, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno y R se elige entre los grupos A, B, C y D.
- b) Cuando n es 2, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno y R se elige entre los grupos A, B, C y el grupo D cuando éste último

15



representa β -naftilo

Dentro del alcance de la invención, se encuentran también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

5 La invención proporciona también composiciones farmacéuticas útiles en terapia humana y veterinaria, que comprenden, como ingrediente activo esencial, por lo menos un compuesto de fórmula I ó una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un
10 vehículo o excipiente farmacéutico para dicho ingrediente activo.

Estas composiciones farmacéuticas, útiles en terapia humana o veterinaria, se preparan por asociación de
15 por lo menos un compuesto de fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo o excipiente farmacéutico para dicho ingrediente activo.

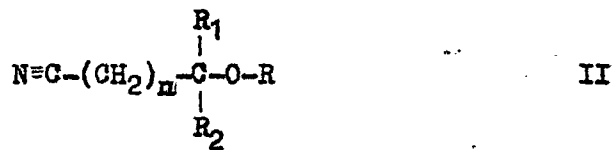
Como más adelante se demostrará de forma detallada, los compuestos de fórmula I resultan poseer una valiosa actividad farmacológica, en particular propiedades antidepresivas y antiagresivas.
20

Según esto, la invención describe también un método para tratar estados patológicos de depresión o agresividad en un anfitrión humano o animal en el cual es necesario dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho anfitrión por lo menos un compuesto de fórmula I o una sal de adi
25



ción de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula I comprende hacer reaccionar, en un medio adecuado tal como etanol, y en presencia de un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo metilato o etilato sódico, un nitrilo de fórmula general:



en la que R, R₁, R₂ y n se definen como anteriormente, con hidrócloruro de hidroxilamina, para obtener el compuesto deseado de fórmula I en forma de la base libre, la cual se puede tratar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico para formar su correspondiente sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los nitrilos de fórmula II se pueden preparar por varios procedimientos, según el nitrilo deseado, a partir de un producto inicial común que es un compuesto fenólico correspondiente a la fórmula general:



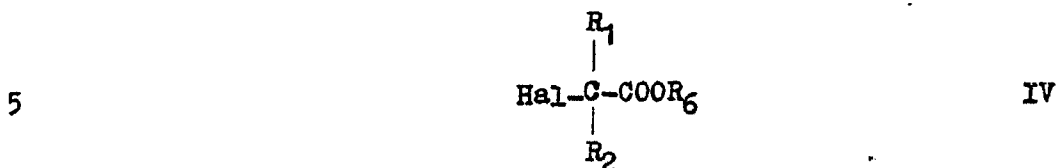
en la que R se define como anteriormente.

Todos los compuestos de fórmula III son conocidos.

Cuando n es 0, los compuestos de fórmula II se pueden preparar del siguiente modo:



a) Se calienta un compuesto de fórmula III en un medio adecuado y en presencia de una base, tal como carbonato potásico anhidro o hidruro sódico, con un éster alifático α -halogenado de fórmula general:



10 en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, Hal representa un átomo de cloro o bromo y R_6 representa un radical alquilo inferior tal como metilo o etilo y el derivado oxialcanoato de alquilo resultante se convierte a la correspondiente amida mediante reacción con amoníaco en forma gaseosa o en una solución acuosa concentrada.

15 La amidificación se puede realizar en un medio hidroalcohólico o en un medio alcohólico puro tal como metanol o etanol puro, o de nuevo en metanol conteniendo una pequeña cantidad de metilato sódico.

20 La amida así obtenida se trata entonces con un agente deshidratante, por ejemplo pentóxido de fósforo, en un disolvente tal como tolueno, o con oxicloruro de fósforo o cloruro de tionilo en un disolvente tal como benceno, para obtener el compuesto necesario de fórmula II.

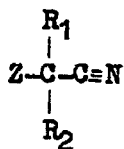
Todos los compuestos de fórmula IV son conocidos.

6

b) se condensa un compuesto de fórmula III con un compuesto de



fórmula general:



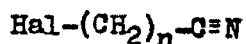
V

5 en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente y Z es un átomo de cloro o bromo o un grupo bencenosulfonoxi o p-toluenosulfonoxi. La reacción se puede efectuar en un medio adecuado tal como, por ejemplo, metiletilcetona y dimetilformamida, y en presencia de hidruro sódico o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, para obtener el compuesto requerido de fórmula II.

10

Todos los compuestos de fórmula V son conocidos.

Cuando n es 1 ó 2, los compuestos de fórmula II se pueden obtener por condensación de un compuesto de fórmula III con un halogenonitrilo de fórmula general:



VI

15

en la que n representa los valores 2 ó 3 y Hal es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo. La reacción se efectúa en presencia de hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida.

20

Según otro procedimiento, los compuestos de fórmula II en la que n es 1 se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III en un exceso de acrilonitrilo, en presen-



cia de un catalizador tal como, por ejemplo, acetato cúprico o hidróxido de trimetilbencilamonio.

5 Como anteriormente se ha mencionado, los derivados de amidoxima de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas que los hacen útiles posiblemente en la terapia humana y veterinaria.

10 En particular, los compuestos obtenidos según la invención presentan propiedades psicotrópicas y más particularmente propiedades timoanalépticas que producen unos efectos antidepresivos y antiagresivos muy marcados.

15 En el caso de algunos de los compuestos obtenidos por la invención, las propiedades antidepresivas son las predominantes y son muy similares a las de los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, a las dosis antidepresivas, no se producen ninguno de los efectos sedantes característicos de estos últimos.

20 Como ejemplo de un antidepresivo tricíclico, se puede mencionar particularmente la imipramina, es decir 5-(3-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepina, la cual es en la actualidad uno de los antidepresivos más ampliamente utilizados.

Por otro lado, en el resto de los compuestos obtenidos según la invención, el factor que predomina es el antiagresivo.

25 Según ciertos experimentos, se ha demostrado que los



compuestos obtenidos por la invención no ejercen efecto alguno sobre los procesos noradrenérgicos periféricos, al mismo tiempo que influncian de hecho los procesos noradrenérgicos centrales. Por el contrario, todos los antidepresivos empleados en la práctica clínica, tal como imipramina por ejemplo, potencian la totalidad de los efectos periféricos de norepinefrina exógena a partir de 1 mg/kg en adelante por vía intravenosa, lo cual se traduce en desórdenes del corazón y presión arterial. De hecho es conocido que la imipramina, por ejemplo, ejerce a bajas dosis efectos simpatomiméticos que pueden provocar una hipertensión arterial. Por otro lado, a elevadas dosis, la imipramina actúa más como un agente simpatolítico o adrenolítico produciendo así hipotensión ortostática.

Un paciente tratado con imipramina o una sustancia relacionada deberá mantenerse en consecuencia bajo una supervisión constante, lo cual significa que dicho tratamiento solo se puede llevar a cabo cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

Por otra parte, los compuestos obtenidos por la invención no han demostrado poseer propiedades adrenolíticas o ganglioplégicas y, por consiguiente, no ejercen influencia alguna sobre la presión arterial independientemente de las dosis empleadas.

Adicionalmente, el hecho de que los compuestos obtenidos por la invención no ejerzan efecto alguno sobre los



procesos noradrenergicos periféricos, significa que los compues-
tos presentan una ventaja innegable con respecto a la imi-
pramina, ya que los mismos no provocaran efectos secunda-
rios indeseables sobre el sistema cardiaco, tal como arritmia,
5 o taquicardia, como ocurre en el caso de la imipramina.

Igualmente, ha sido posible demostrar que, al con-
trario de los antidepresivos tricíclicos del tipo imiprami-
na, no existen contra indicaciones en el plano cardiaco cuan-
do los compuestos de la invención se asocian con inhibido-
res de monoamina oxidasa (IMAO).
10

De hecho, es bien conocido que la asociación de
IMAO con antidepresivo tricíclico está rigurosamente contra-
indicada en virtud del tropismo de IMAO con respecto al sis-
tema cardiaco.

15 La originalidad de los compuestos obtenidos según
la invención, en los cuales predomina la actividad antiagre-
siva, reside en el hecho de que la acción antiagresiva llega
a ser evidente a dosis muy bajas en la región de 0,1 mg/kg,
de modo que la acción antiagresiva llega a ser practicamente
20 especifica en éstos compuestos. Analogamente, estos compues-
tos potencian al barbital a una dosis tan baja como 1 mg/kg
por via oral, el cual indica la presencia de poderosas pro-
piedades psicotrópicas.

Además, estos últimos compuestos ejercen su efecto
25 a dosis que no influyen el comportamiento, lo cual signi-



fica que no existe el temor de presentarse lesiones neuromusculares.

5 En la actualidad, solo los timoanalépticos del tipo imipramina ejercen un efecto antiagresivo en farmacología. Sin embargo, a las dosis libres de cualquier influencia sobre el comportamiento, este efecto antiagresivo es mucho menos específico que el observado con los compuestos típicamente antiagresivos de fórmula I.

10 Similarmente, ya se conocen compuestos que son unos inhibidores específicos de la agresividad en animales, pero ninguno de ellos ha sido adoptado para su uso general, por la profesión médica, en terapia humana o veterinaria. Por ejemplo, a parti de Arch. Int. Pharmac. 186, 287-297 (1.970), es conocido que dos derivados de dimetoxitriazolisoquinolina
15 poseen propiedades inhibitorias específicas contra la agresividad en animales a dosis libres de cualquier efecto sobre el comportamiento. Sin embargo, éstos derivados poseen propiedades herméticas fuertes, en virtud de las cuales resultan de un uso difícil para fines terapéuticos.

20 Los compuestos específicamente antiagresivos de la invención, representan por otro lado, estos efectos secundarios indeseables.

25 Según el presente conocimiento, el método utilizado generalmente para combatir la agresividad consiste en administrar neurolépticos al sujeto bajo tratamiento. Sin embargo,



el empleo de éstos productos neurolépticos viene acompañado frecuentemente por efectos secundarios indeseables de tipo extrapiramidal, tales como rigidez, catalepsia y temblores, los cuales son necesario evitar con antidepresivos.

5 Los compuestos específicamente antiagresivos de la invención están caracterizados por la ausencia de efectos extrapiramidales y eliminan la necesidad de la frecuente asociación empleada de un neuroléptico y un antidepresivo para combatir la agresividad.

10 Además, los neurolépticos son en general adrenolíticos del tipo bloqueante de α -receptores que provocan en consecuencia vaso-dilatación e hipotensión ortostática. Estos efectos secundarios indeseables pueden evitarse de éste modo ya que los compuestos específicamente antiagresivos de fórmula I no son adrenolíticos.

15 Estas propiedades farmacológicas tomadas en conjunto hacen que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de estados depresivos de cualquier tipo, que o bien requieren una acción timoanaléptica con vistas a mejorar la actitud de los pacientes como en los casos de melancolía
20 o bien una acción específicamente antiagresiva, por ejemplo en oligofrenia.

25 En terapia veterinaria, los compuestos específicamente antiagresivos de la invención se pueden emplear en lugar de los neurolépticos con vistas a evitar la agresividad



desarrollada por ciertos animales cuando son transportados, como en el caso de las reses.

5 Al igual que los dolores, los diversos tipos de depresión son numerosos y constituyen uno de los desórdenes más esparcidos. Por ésta razón, resulta difícil al médico elegir entre las diversas drogas antidepresivas que tiene a su disposición, y que sea eficaz para cada caso el tratamiento. Cuando se enfrenta a un caso de depresión, el siquiatra está obligado frecuentemente a marcar su línea probando diversas drogas antidrepsivas, una tras otra, hasta descubrir la medicación más adecuada.

10

Desde éste punto de vista, los compuestos de la invención constituirán unas valiosas adiciones para la disponibilidad terapéutica del médico, y si es necesario, proporcionará una medicación de sustitución útil para una droga que ha llegado a ser ineficaz por cualquier razón, tal como por ejemplo, cierto cambio en el estado de un paciente o habituamiento.

15

Similarmente, los compuestos específicamente anti-agresivos de la invención constituirán un notable progreso en la terapia siquiátrica, cuando se desea combatir la agresividad patológica. Como anteriormente se ha indicado, no existe en la actualidad ninguna droga específica que esté disponible al médico para combatir tales estados.

20

25 Los compuestos de la invención que han resultado ser



particularmente útiles como timoanalépticos puros del tipo imipramina son:

2-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima

2-(4-benzofuriloxi)-propionamidoxima

5 2-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima y

3-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima.

Como agentes antiagresivos específicos se pueden mencionar los siguientes compuestos:

2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima

10 2-(1-naftiloxi)-butiramidoxima y

3-(2-naftiloxi)-propionamidoxima.

Se han realizado experimentos farmacológicos con vistas a determinar la presencia de las diversas propiedades que, tomadas conjuntamente, son capaces de hacer que los compuestos de la invención sean unos agentes antidepresivos o antiagresivos útiles.

15 Con preferencia, los compuestos de la invención fueron estudiados en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el hidrocloreuro o el oxalato.

20 Aunque no es posible encontrar o crear un estado depresivo en el animal, los compuestos de la invención fueron estudiados según procedimientos clásicos, especialmente verificando si presentan o no en el animal las mismas propiedades que los antidepresivos conocidos, reconocidos como activos en la terapia humana.

25



Por lo tanto, resulta muy difícil estimar la eficacia de un compuesto sobre la base de un simple ensayo. Un compuesto que muestre solo una actividad relativamente ligera en un ensayo particular no deberá ser considerado automáticamente como ineficaz.

Solamente los resultados globales de los diversos ensayos hace posible formar una buena opinión con respecto a la acción de un compuesto a la hora de juzgarle como un agente potencialmente antidepresivo.

1. Determinación de propiedades timoanalépticas

Las propiedades timoanalépticas de los compuestos de la invención fueron determinadas por medio de ptosis e hipotermia, inducidas con reserpina en la rata.

a) Ptosis inducida con reserpina

Los antidepresivos antagonizan o aplacan la acción sedante de la reserpina tal y como se mide por medio, de por ejemplo, ptosis en la rata.

Se administró una dosis intraperitoneal de 5 mg/kg de reserpina a lotes de 5 ratas macho de la raza CF₁ con un peso medio de 300 g.

Transcurridos 30 minutos, se administró por vía oral una dosis del compuesto a estudiar y se anotó cada hora hasta la sexta hora, el efecto inhibitorio de la reserpina.

La ptosis fue evaluada para cada ojo según la siguiente escala:



- 0 : párpados abiertos
- 1 : párpados 1/4 cerrados
- 2 : párpados 1/2 cerrados
- 3 : párpados 3/4 cerrados
- 4 : párpados completamente cerrados.

Así, por ejemplo, si un animal tenía una ptosis de 1 para uno de los ojos y de 2 para el otro, se le concedió la evaluación de 1,5. La media de los resultados registrados para cada hora hasta la sexta hora, fue calculada para los animales tratados y para los de control que solo habían recibido reserpina. La diferencia entre estas dos medias representa la disminución media de la ptosis en los animales tratados en comparación a los controles.

Según el procedimiento antes descrito, se estudiaron los siguientes compuestos:

- 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima (Compuesto 1)
- 2-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 2)
- 2-(4-Benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 3)
- 2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 4)
- 2-(5-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 5)
- 3-(1-naftiloxi)-propionamidoxima (Compuesto 6)
- 2-(7-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 7)
- 3-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 8)
- 2-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 9)
- 2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 10)



- 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 11)
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 12)
3-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 13)
2-[(1,4-benzodioxanil)-5-oxi]-butiramidoxima (Compuesto 14)
5 2-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 15)
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 16)
2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 17)
3-(2-naftiloxi)-propionamidoxima (Compuesto 18)
3-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 19)
10 2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 20)
2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 21)
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compues-
to 22)
3-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 23)
15 2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 24)
2-(6-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 25)
2-(4-benzotieniloxi)-acetamidoxima (Compuesto 26)
2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 27)
2-(6-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 28)
2-(5-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 29)
20 2-(7-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 30)
2-(6-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 31)
3-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 32)
2-(2-metil-5-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 33)

25 Los resultados obtenidos con los compuestos anteriores se resumen en la siguiente tabla I:



T A B L A I

Compuesto	Dosis administrada (en mg/kg)	Disminución media de ptosis
1	10	1,7
2	10	2,4
3	10	2,1
4	10	2,1
5	10	1,9
6	10	1,5
7	10	1,4
8	10	1,3
9	10	1,3
10	10	0,8
11	10	0,7
12	10	0,7
13	10	0,7
14	10	0,6
15	10	0,5
16	10	0,5
17	10	0,4
18	10	0,4
19	10	0,3
20	10	0,3
21	10	0,3
22	10	0,3



T A B L A I (Continuación)

Compuesto	Dosis administrada (en mg/kg)	Disminución media de ptosis
23	10	0,2
24	10	0,2
25	10	0,2
26	20	1,4
27	20	0,3
28	100	2,4
29	100	2,4
30	100	2,3
31	100	2,3
32	100	2,3
33	100	2,0

Un ensayo comparativo realizado con 20 mg/kg de imipramina en las mismas condiciones, proporciona una disminución media de ptosis de 1,6 en comparación con los controles.

5

b) Hipotermia inducida con reserpina

Los timoanalépticos antagonizan la acción inductora de hipotermia de la reserpina.

Se administró una dosis intraperitoneal de 5 mg/kg de reserpina a lotes de ratas macho CF₁ con un peso medio de

10



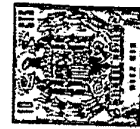
300 g. Transcurridos 30 minutos, se determinó la temperatura rectal y se administró por vía oral una dosis del compuesto a ensayar, excepto a los animales de control. La temperatura rectal de todos los animales, incluyendo los controles, fue tomada cada hora hasta la sexta hora.

Se calculó la media de los resultados registrados con los animales tratados y con los de control. La diferencia entre éstas dos medias permitió efectuar una estimación con respecto al efecto antagonístico de los compuestos de la invención sobre la hipotermia inducida por reserpina.

De éste modo, un resultado medio de + 1°C significa que el compuesto bajo estudio produjo un incremento medio de 1°C en la temperatura previamente disminuida por la reserpina en comparación con los controles.

La siguiente tabla II ilustra los resultados obtenidos con los compuestos anteriores, así como con los siguientes compuestos:

- 2-(1-naftiloxi)-butiramidoxima (Compuesto 34)
- 2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 35)
- 2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-acetamidoxima (Compuesto 36)
- 2-(2-naftiloxi)-butiramidoxima (Compuesto 37)
- 2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 38)
- 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 39)
- 2-(2-naftiloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 40)
- 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 41)



T A B L A II

Compuesto	Dosis administrada (en mg/kg)	Inhibición media de hi- potermia (positiva °C)
1	10	0,7
2	100	0,8
3	20	1
4	10	0,6
5	10	0,5
7	10	0,6
8	10	0,4
9	10	0,5
11	20	0,5
14	10	0,4
20	10	0,8
22	10	0,5
23	10	0,3
24	10	0,8
28	100	1,1
29	100	0,8
30	100	1
34	10	1,1
35	10	0,7
36	10	0,7

T A B L A II (Continuación)

Compuesto	Dosis administrada (en mg/kg)	Inhibición media de hi- potermia (positiva °C)
37	10	0,5
38	10	0,5
39	10	0,3
40	10	0,2
41	100	1,1

Un experimento comparativo realizado con 10 mg/kg de imipramina, en las mismas condiciones, proporcionó una inhibición media de hipotermia de + 0,4 °C.

5 La actividad antidepresiva de los compuestos de la invención fue confirmada verificando si potenciara o no la toxicidad de yumbina así como las estereotipias inducidas por anfetamina.

10 La yumbina provoca efectos adrenérgicos centrales mientras que la anfetamina causa efectos dopaminérgicos centrales.

c) Potenciación de la toxicidad de yumbina

15 La yumbina es una sustancia que provoca un incremento en el nivel de serotonina en el cerebro o una disminución en norepinefrina según el autor.

Para esta finalidad, se utilizó el ensayo de QUINTON



que se describe en Brit. J. Pharmacol. 21, 51 (1.963). Este ensayo fue realizado sobre ratones macho que recibieron una dosis oral de 50 mg/kg del compuesto a ensayar. Transcurridos 30 minutos, los animales fueron suministrados con una
5 dosis intraperitoneal de 25 mg/kg de hidrocloreuro de yumbina. Después de 24 horas se anotó el porcentaje de mortalidad.

La siguiente tabla III expresa el porcentaje de potenciación de toxicidad debido a la yumbina en comparación con los controles.
10

El porcentaje en cuestión se determinó 24 horas después de la administración de yumbina.

Los siguientes resultados se registraron con alguno de los compuestos anteriores así como con los siguientes compuestos:
15

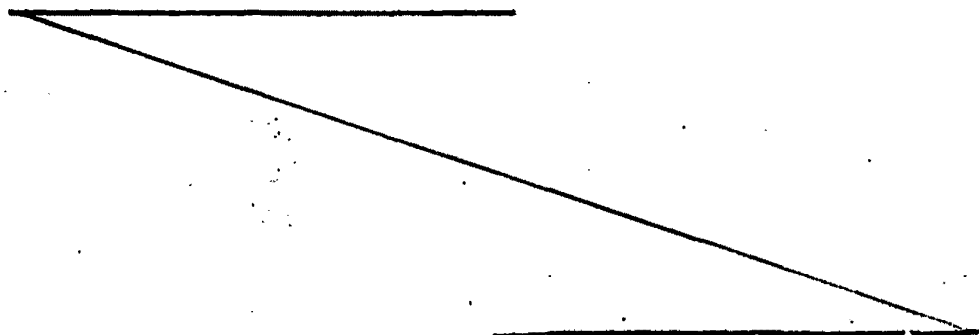
2-(7-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 42)

2-(4-benzofuriloxi)-butiramidoxima (Compuesto 43)

2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima (Compuesto 44)

2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi-7-propionamidoxima (Compuesto 45)

20 2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima (Compuesto 46)





T A B L A III

Compuesto	Potenciación de la toxicidad de yumbina (en %)
2	50
3	40
4	30
5	10
6	30
7	60
8	30
9	10
10	10
15	10
17	20
18	10
19	10
21	40
24	30
25	30
27	20
34	10
38	10
39	40
42	60
43	60
44	40
45	10
46	10



A la dosis de 20 mg/kg, bajo las mismas condiciones el compuesto 1 potencia en un 50 % la toxicidad de la yumbina.

5 En este ensayo, la imipramina, a una dosis de 50 mg/kg, produjo una potenciación del 50 % de la toxicidad inducida por yumbina.

Otros experimentos realizados con 20 mg/kg del compuesto 26, por via oral, produjeron una potenciación del 50 % de la toxicidad de 10 mg/kg de yumbina 24 horas después de la inyección de ésta última.

10 d) Potenciación de la estereotipia inducida por anfetamina

Nornalmente se admite que la anfetamina induce estereotipia estimulando los receptores dopaminérgicos e inhibiendo la re-absorción de dopamina en la neurona.

15 Los timoanalépticos potencian éstas estereotipias.

Se administró una dosis intraperitoneal de 10 mg/kg de anfetamina a lotes de 5 ratas mantenidas en jaulas individuales. Transcurridos 30 minutos, se administró por vía oral una dosis de 10 mg/kg del compuesto a ensayar. Se agotó la intensidad de las estereotipias cada 30 minutos, durante 150 minutos, según la siguiente escala que indica el comportamiento del animal

- 20
- 0 : la rata carece de movimiento y está dormida.
 - 1 : la rata carece de movimiento y está despierta
 - 25 2 : la rata tiene movimiento pero no presenta movimientos estereotipados (repetidos)



- 3 : la rata reposa sobre sus patas traseras y olfatea la tapa de su jaula de un modo estereotipado
- 4 : la rata lame las paredes de su jaula de un modo estereotipado
- 5 : la rata muerde las barillas de su jaula u olfatea las raeduras de su lecho de un modo estereotipado
- 6 : la rata mastica las raeduras de un modo estereotipado.

La media de los 5 resultados obtenidos para cada lote fue calculada y comparada con la media obtenida con los animales de control.

La diferencia entre éstas medias representa el incremento medio de las estereotipias de los animales tratados en comparación con los controles.

Los resultados obtenidos con los compuestos anteriores se resumen en la siguiente tabla IV:

T A B L A IV

Compuesto	Incremento medio de las estereotipias
1	1
2	9
3	8,6
4	0,8
7	4,8
8	5,6
9	6,2



T A B L A IV (Continuación)

Compuesto	Incremento medio de las estereotipias
10	5,6
13	2,4
14	4,2
15	1
17	1,2
21	4,2
22	4,2
24	3,8
25	4,4
35	3
36	1,8
37	1,8
43	5,5
45	3
46	6,6

A una dosis de 20 mg/kg, bajo las mismas condiciones, los compuestos 29, 30 y 33 proporcionaron incrementos medios de estereotipias de 5, 6,5 y 4 respectivamente.

5 Un experimento comparativo, realizado con 20 mg/kg de imipramina, bajo las mismas condiciones, proporcionó un incremento medio de estereotipias de 6.



Otros experimentos realizados con 20 mg/kg de compuesto 26, por vía oral y en las mismas condiciones, proporcionó incrementos medios de 6,8 de las estereotipias provocadas por 5 mg/kg de anfetamina.

5 Igualmente, se demostró que, a una dosis de 0,05 mg/kg por vía intragástrica, el compuesto 2 potencia las estereotipias inducidas por anfetamina a un grado más marcado durante 150 minutos que los 5 mg/kg de imipramina bajo las mismas condiciones. El incremento medio de las estereotipias
10 para el compuesto 2 es de 9 y para la imipramina de 4,4.

2. Determinación de propiedades antiagresivas

Las propiedades antiagresivas de los compuestos de la invención fueron determinadas por medio de los ensayos de agresividad de ratas destructoras y ratones aislados.

15 a) Agresividad de ratas destructoras

Si, bajo ciertas condiciones, se mantienen solos ratas macho en cajas individuales durante varias semanas, llegaran a adquirir espontáneamente una agresividad hacia cualquier ratón, al cual matarán tan pronto como se coloque
20 en la misma jaula.

Se introdujeron ratones, uno después de otro en jaulas que contenían una rata aislada y se efectuó una selección de las ratas que mataron inmediatamente 3 ratones. De este modo, se constituyeron lotes de 6 a 8 ratas. Las ratas fueron
25 suministradas entonces con el compuesto bajo estudio, por



5 via intraperitoneal, de tal modo que cada lote recibiera una dosis más elevada que el lote anterior. En diferentes momentos después de la administración, se introdujeron sucesivamente tres ratones en la jaula y se calculó el porcentaje de reducción en agresividad en un momento seleccionado después de la administración y sobre la base de la dosis proporcionada.

10 La siguiente tabla V contiene los resultados obtenidos 30 minutos después de la administración del compuesto bajo estudio.

T A B L A V

Compuesto	Dosis administrada (en mg/kg)	% de inhibición de agresividad
1	3	100
2	20	50
3	20	89
4	25	25
5	25	60
6	25	30
8	25	70
12	25	27
14	25	80
18	25	100
26	25	27
30	20	75
33	20	60
34	1	100
46	25	100



Un ensayo comparativo realizado con 20 mg/kg de imipramina, bajo las mismas condiciones, mostró una inhibición de agresividad del 45 %.

5 La tabla anterior muestra más particularmente que los compuestos 1, 18 y 34 poseen fuertes propiedades antiagresivas.

b) Agresividad de ratones aislados

10 Si un ratón macho se mantiene solo en una jaula durante tres semanas a un mes, atacará espontáneamente a cualquier otro animal de la misma especie que se coloque en la misma jaula. Si el otro animal ha sido aislado también bajo las mismas condiciones tiene lugar una serie de ataques.

15 Se aislaron ratones durante el periodo de tiempo requerido para hacerlos espontáneamente agresivos. Se pusieron juntos parejas y se tomó el número de ataques que tuvieron lugar en un periodo de tres minutos. Cada lote estaba compuesto de 4 pares de ratones.

20 Los animales de cada lote se trataron entonces por vía intragástrica con el compuesto a estudiar el cual se administró de un modo tal que cada lote recibió una dosis más elevada que el lote anterior. Transcurridos 30 minutos desde la administración, las parejas se colocaron conjuntamente de nuevo durante tres minutos más y se anotó el número de ataques.

25 Los resultados se expresan en porcentaje de disminución del número de ataques entre los animales después del



tratamiento en comparación con el porcentaje obtenido antes del tratamiento, lo cual representa en porcentaje de inhibición de la agresividad.

5 Experimentos realizados por vía oral demostraron que el compuesto 1, a una dosis de 0,63 mg/kg provoca una inhibición del 50 % en la agresividad (=ED₅₀).

Un experimento comparativo reveló que 20 mg/kg de imipramina provoca una inhibición del 78%.

10 Un ensayo realizado con el compuesto 1 por vía intragástrica demostró que una dosis de 0,42 mg/kg de este compuesto inhibió la agresividad en un 50 % (ED₅₀) 90 minutos después de la administración. Se obtuvo la misma actividad con una dosis de imipramina 20 veces mayor.

3. Determinación de propiedades colinolíticas

15 Acción con respecto a tremorina

20 Cuando se inyectaron en ratones, tremorina y su metabolito, oxotremorina, se produjeron efectos colinérgicos centrales, es decir temblores normales y provocados, así como efectos colinérgicos periféricos, es decir lagrimeo, transpiración, diarrea y salivación.

25 La finalidad de esta serie de ensayos consistió en demostrar que los compuestos de la invención están libres de actividad colinolítica la cual da lugar a efectos secundarios indeseables, tales como sequedad de la boca, dificultades en la acomodación óptica y taquicardia.



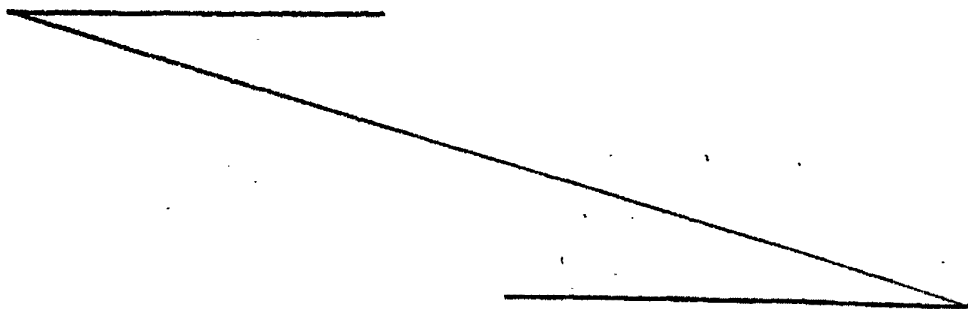
Ratones machos de la raza OF_1 , con un peso de 22 g., se dividió en lotes de 10. Cada lote, a excepción de los animales de control, recibió, por vía oral, una dosis del compuesto a ensayar.

5 Transcurridos 30 minutos, se administraron a todos los lotes 10 mg/kg de tremorina y 30 minutos después de la inyección de tremorina se anotaron los efectos colinérgicos sobre cada animal según la siguiente escala:

- 0 : ninguna acción
- 10 1 : acción ligera
- 2 : acción media
- 3 : acción fuerte
- 4 : acción muy fuerte

15 La diferencia entre los resultados obtenidos con los controles y los animales tratados representa la disminución de los efectos colinérgicos provocados por tremorina. Ninguna disminución significa que el compuesto bajo estudio no posee propiedades colinolíticas.

20 Las diferencias en cuestión se resumen en la siguiente tabla VI, obteniéndose estas diferencias con los compuestos de la invención en comparación con imipramina.



T A B L A VI

Compuesto	Respuesta colinérgica periférica			Temblor de respuesta central	
	Lagrimeo	Transpiración	Salivación	Normal	Provocado
1 (5 mg/kg)	0	0	0	0	0
13 (25 mg/kg)	0	0	0	0	0
17 (25 mg/kg)	0	0	0	-0,8	0
22 (10 mg/kg)	0	0	0	0	0
Imipramina (20 mg/kg)	-0,8	-2	0	-4	-0,4

Estos resultados demuestran que los compuestos de la invención no antagonizan los efectos periféricos provocados por tremorina y casi no tienen acción sobre los efectos centrales debidos a la tremorina.

Se efectuaron también ensayos con vistas a determinar si los compuestos de la invención modifican la motricidad espontanea. Se encontró que los compuestos 2,3, 8 y 9 no tienen influencia sobre la motricidad espontanea en el ratón, cuando se administra por via intragástrica en una dosis de

5

10



50 mg/kg.

5 Similarmente, se demostró que 3 mg/kg de compuesto 1, por vía intragástrica, redujo la motricidad espontánea, también en el ratón en un 50 %, 30 minutos después de la administración sin modificar, sin embargo, la curiosidad del animal.

10 No obstante, las dosis de compuesto 1 que son activas sobre la agresividad está bastante alejadas de aquellas que disminuyen la motricidad, según se muestra por la relación:

$$\frac{ED_{50} \text{ (registrado en el ensayo de motricidad)}}{ED_{50} \text{ (registrado en el ensayo sobre ratones aislados)}}$$

especialmente $\frac{3}{0,63} \approx 5$.

15 Esta cifra prueba que el compuesto 1 no es sedante a las dosis en las cuales es activo contra la agresividad.

También se demuestra que en la rata y el ratón, las dosis activas que son capaces de inhibir la agresividad de un modo completo o parcial, no afectan al comportamiento del animal.

20 Por ejemplo, en el caso del compuesto 1, la dosis neurotóxica 50 (NTD 50) que se determina por medio del ensayo de BOISSIER (Therapie 1.958, XIII, pp 1074-1118) 30 minutos después de la administración oral al ratón se encontraba
25 suficientemente alejada del valor ED_{50} determinado en el en-



sayo de agresividad sobre el ratón aislado, para evitar cualquier daño a las funciones neuromusculares.

Esta conclusión puede expresarse por la siguiente relación:

5 NTD₅₀ (registrado en el ensayo rotarod)
 ED₅₀ (registrado en el ensayo sobre ratones aislados)

$$\frac{6}{0,63} \approx 10$$

10 Con respecto al compuesto 2, se encontró que este compuesto no causó ningún daño a las funciones neuromusculares hasta una dosis de 40 mg/kg por vía oral durante 3 horas después de la administración.

15 Se llevó a cabo también un ensayo farmacológico sobre el gato anestesiado con vistas a demostrar que el compuesto 1 está libre de actividad ganglioplégica.

En primer lugar se anotó el tono de la membrana de nictación tras lo cual se ensayó la reacción contractil de la membrana a la estimulación eléctrica de la fibra pregangliónica del medio simpático cervical.

20 Se encontró que dosis intravenosas de 0,005, 0,1 y 1 mg/kg no modificaron la intensidad de las contracciones de la membrana provocada por la estimulación eléctrica. Esto prueba que el compuesto 1 está libre de efectos ganglioplégicos.



Otro ensayo farmacológico realizado sobre el perro anestesiado con pentobarbital sódico y atropinizado, demostró que las dosis intravenosas de 0,005 , 0,1 y 1 mg/kg de compuesto 1, no modificaron el efecto hipertensivo de epinefrina inyectada en la vena. Este resultado prueba que el compuesto 1 está también libre de propiedades adrenolíticas.

Finalmente, se efectuaron ensayos de toxicidad con compuestos de la invención, siguiendo el método de KARBBER y BEHRENS. Se registraron los siguientes resultados:

10 a) Por vía intraperitoneal en ratones

Compuesto	LD ₅₀ (en mg/kg)
2 y 3	68 (después de 48 horas)

15 b) Por vía intraperitoneal en ratas

Compuesto	LD ₅₀ (en mg/kg)
1	50 (después de 24 horas)
2	62,5 (después de 48 horas)

20 c) Por vía oral en ratones

Compuesto	LD ₅₀ (en mg/kg)
1	380 (después de 24 horas)
2	170 (después de 48 horas)

25 d) Por vía oral en ratas



Compuesto	LD ₅₀ (en mg/kg)
1	108 (después de 24 horas)
2	440 (después de 48 horas)

5 Los otros compuestos de la invención mostraron en general un valor LD₅₀ superior a 250 mg/kg por vía oral en ratones.

10 Podrá apreciarse que para el empleo terapéutico, los compuestos de la invención se administraran normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria que comprende, como ingrediente activo esencial, por lo me-
15 nos un compuesto de fórmula I ó una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, e asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico para dicho ingrediente activo. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente sólido o líquido del tipo normalmente empleado en la producción de
20 medicamentos listos para su empleo, por ejemplo lactosa, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido alginico, sílice coloidal y celulosa microcristalina. La composición se puede preparar en una forma adecuada para el modo deseado de administración, el cual puede ser por vía oral, rectal o parenteral.

25 Convenientemente para uso clínico, la composición se prepara en forma de una unidad de dosificación adaptada al modo deseado de administración. La unidad de dosificación



puede ser, por ejemplo, una tableta revestida o no, una cápsula de gelatina dura o blanda, una suspensión, un polvo o un jarabe para administración oral, un supositorio para administración rectal o una solución para administración parenteral.

La cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosificación será tal que se requieran una o más unidades para cada administración terapéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención, así como de las composiciones que contienen los citados compuestos:

EJEMPLO 1

Preparación de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamido-
xima

a) 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionato de etilo

Bajo fuerte agitación, se refluje durante 30 minutos una mezcla de 16,2 g, (0,1 moles) de 2,3-dimetil-7-hidroxi-benzofurano, 13,8 g (0,1 moles) de carbonato potásico seco y finamente dividido y 50 ml de metiletilcetona. El medio de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade gota a gota una solución de 19,9 g (0,11 moles) de 2-bromo-propionato de etilo en 25 ml de metiletilcetona. La rápida agitación y el calentamiento bajo reflujo se mantienen durante 22 horas.

Después de enfriar, las sales inorgánicas se fil-



tran, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo así obtenido se recibe en éter etílico. La solución eterea se lava primero con una solución al 5 % de hidróxido sódico y luego con agua, tras lo cual la mezcla se seca sobre sulfato sódico anhidro y se destila.

De éste modo, se preparan 20,7 g de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionato de etilo, que hierve a 132-135°C bajo 0,25 mm de Hg, lo cual representa un rendimiento del 72 % del valor teórico.

10 $n_D^{24} = 1,5263$

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero utilizando los productos de partida adecuados, se preparan los compuestos a continuación indicados:

15	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
	2-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionato de etilo	122-123 (0,2 mm. Hg)
	$n_D^{25} = 1,5258$	
20	2-(7-benzofuriloxi)-2-metilpropionato de metilo	111-115 (0,3 mm.Hg)
	P.f. 55-57°C	
	2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-valerianato de etilo	145-148 (0,5 mm.Hg)
25	$n_D^{24} = 1,5175$	



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
	2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)- butirato de etilo	138-140 (0,22 mm.Hg)
5	$n_D^{27} = 1,5184$	
	2-(1-naftiloxi)-2-metil-propio- nato de etilo	115-116 (0,3 mm.Hg)
	$n_D^{25,5} = 1,5564$	
10	2-(2-naftiloxi)-2-metil-propio- nato de metilo	118-120 (0,15 mm.Hg)
	$n_D^{26} = 1,5693$	
15	2-[(1,4-benzodioxanil)-5-oxi]-2- -metil-propianato de metilo	120-136 (0,1 mm.Hg)
	$n_D^{28} = 1,5225$	
	2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)- -2-metil-propionato de etilo	115-120 (0,4 mm.Hg)
20	$n_D^{25} = 1,5258$	
	2-(1-naftiloxi)-valerianato de etilo	140-142 (0,1 mm.Hg)
	$n_D^{27} = 1,5528$	



Compuesto Punto de ebullición, °C

2-(7-benzofuriloxi)-valerianato

de etilo

127-130

(0,5 mm.Hg)

5 $n_D^{24,5} = 1,5218$

b) 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamida

A una solución de 23,6 g (0,09 moles) de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionato de etilo en 100 ml de etanol de 95%, se añade 100 ml de una solución de amoniaco concentrada. La mezcla se agita durante 16 horas y se diluye luego con agua. El medio de reacción se enfría con agua helada tras lo cual se filtra el precipitado.

De este modo, se obtienen 16,8 g de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamida, que funde a 164-165°C después de la recristalización en benceno, lo cual representa un rendimiento del 80 % del valor teórico.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero empleando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos

Compuesto

Punto de fusión, °C

2-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionamida

124-126

2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-va-

25 leramida

181-182



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)- -butiramida	186-187
5	2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi-2-me- til-propionamida	143-146
	2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)- -2-metil-propionamida	135-137
	2-(7-benzofuriloxi)-2-metil-propio- namida	112-115
10	2-(1-naftiloxi)-valeramida	145-147
	2-(7-benzofuriloxi)-valeramida	146-148

Utilizando el mismo método que el descrito anterior-
mente, se preparan los siguientes compuestos teniendo en cuen-
ta las variaciones del proceso a continuación descritas:

15 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionamida por reacción, durante 7
días, del producto de partida adecuado con una solución satu-
rada de amoníaco en metanol y en presencia de una cantidad
catalítica de metilato sódico. El compuesto se emplea en bru-
to.

20 2-(2-naftiloxi)-2-metil-propionamida por reacción del produc-
to de partida adecuado con una solución saturada de amonia-
co en metanol. P.f. 116-119°C.

c) 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionitrilo

25 A una solución de 22,7 g (0,09 moles) de 2-(2,3-di-
metil-7-benzofuriloxi)-propionamida en 450 ml de tolueno seco



se añaden 70 g de pentóxido de fósforo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 24 horas y se deja enfriar entonces a 50°C. Se decanta el tolueno y el residuo así obtenido se recibe en 100 ml de tolueno fresco. La solución se calienta a ebullición durante 20 minutos, se deja enfriar y se decanta. Estas tres últimas operaciones se repiten dos veces. Las soluciones orgánicas se recogen, se evaporan hasta sequedad bajo vacío y el residuo se destila.

De este modo, se obtienen 16,3 g de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionitrilo, que hierve a 104-106°C bajo 0,35 mm. de Hg, lo cual representa un rendimiento del 78 % del valor teórico. P.f. 53-55°C.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero empleando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
2-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionitrilo	100-104 (0,3 mm.Hg)
$n_D^{27} = 1,5457$	
2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-butironitrilo	132-134 (0,35 mm.Hg)
$n_D^{28} = 1,5306$	
2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-valeronitrilo	usado en bruto



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
	2-(7-benzofuriloxi)-2-metil-propionitrilo	95-97 (0,15 mm.Hg)
	$n_D^{28} = 1,5304$	
5	2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi/-2-metil-propionitrilo	129-132 (0,02 mm.Hg)
	$n_D^{24} = 1,5232$	
	d) <u>2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima</u>	

A una mezcla que contiene 10,75 g (0,05 moles) de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionitrilo y 3,47 g (0,05 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina en 75 ml de etanol, se añade gota a gota y bajo agitación una solución de etilato sódico obtenida a partir de 1,15 g (0,05 átomos-gramo) de sodio en 35 ml de etanol.

El medio de reacción se refluye durante 3 horas y se deja reposar durante 16 horas a 20°C, tras lo cual se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida. El residuo así obtenido se recibe en éter y la fase etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido así obtenido se purifica entonces por cristalización en una mezcla de n-hexano/isopropanol.

De este modo, se obtiene la 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima en forma de la base libre, que funde a 136-138°C. Rendimiento: 76 % del valor teórico.

La base libre así obtenida se convierte a su hidro-



cloruro, oxalato, hidrobromuro y metanosulfonato, del siguiente modo.

Hidrocloruro

5 La base 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima obtenida se recibe en éter y se añade una solución de ácido clorhídrico en éter. El hidrocloruro así formado se recristaliza luego en una mezcla de isopropanol/éter isopropílico.

10 De este modo, se obtienen 5,84 g de hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima, lo cual representa un rendimiento del 41 % del valor teórico.

P.F. 191-194°C después de la recristalización en isopropanol puro.

Oxalato neutro

15 A una solución de la base 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima en éter, se añade, bajo agitación y hasta obtener reacción ácida, una solución de ácido oxálico en éter.

20 El oxalato precipitado se centrifuga y se purifica por recristalización en una mezcla de metiletilcetona/éter.

De este modo, se obtiene el oxalato neutro de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima que funde a 147-148°C con descomposición.

Hidrobromuro

25 A una solución de la base 2-(2,3-dimetil-7-benzo-



furiloxi)-propionamidoxima en metanol, se añade, mientras se agita, ácido bromhídrico concentrado hasta obtener reacción ácida.

La solución se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo semisólido se recibe en éter, en donde
5 cristaliza.

El hidrobromuro así obtenido se purifica por cristalización en una mezcla de metiletilcetona/éter.

De este modo, se obtiene el hidrobromuro de 2-(2,3-
10 dimetil-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima que funde a 168-171°C con descomposición.

Metanosulfonato

Se obtiene el metanosulfonato de 2-(2,3-dimetil-7-
benzofuriloxi)-propionamidoxima siguiendo el mismo procedimien-
15 to que para el hidrobromuro pero reemplazando el ácido bromhídrico por ácido metanosulfónico. P.F. del metanosulfonato: 129 - 132°C.

Utilizando el mismo método que el descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se prepara-
20 ran los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
Hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-butiramidoxima	189-193
Hidrocloruro de 2-(7-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima	162-164
25 Hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-valeramidoxima	193-197



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Hidrocioruro de 2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi-7-2-metil-propionamidoxima	173-175
5	Hidrocioruro de 2-(2-metil-5-benzofuril-oxi)-propionamidoxima	174-177

EJEMPLO 2

Preparación de hidrocioruro de 2-(7-benzofuriloxi)-butiramidoxima

a) 2-(7-benzofuriloxi)-butironitrilo

10 A una solución de 67 g (0,5 moles) de 7-hidroxibenzo-
furano en 250 ml de dimetilformamida, se añaden 75,9 g (0,55
moles) de carbonato potásico anhidro finamente molido. Mientras
se agita, la mezcla de reacción se calienta durante 1 hora a
unos 70-80°C, se enfría y, mientras se continúa agitando, se
15 añaden 123,75 g (0,55 moles) de 2-bencenosulfoniloxi-butiro-
nitrilo. La agitación se mantiene durante 15 horas, tras lo
cual el medio de reacción se calienta durante 1 hora a 70-80°C,
se enfría y se filtra. El disolvente se evapora bajo presión
reducida y el residuo obtenido se recibe en éter. La solución
20 orgánica se lava primero con agua, luego con una solución al
5 % de hidróxido sódico y por último con agua. La mezcla se
seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y
el residuo se fracciona por destilación.

25 De este modo se obtienen 89 g de 2-(7-benzofuriloxi)-
butironitrilo que hierve a 115-120°C bajo 0,6 mm de Hg, lo cual



representa un rendimiento del 89 % del valor teórico.

$$n_D^{24} = 1,5355.$$

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero empleando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
	2-(5-benzofuriloxi)-propionitrilo	103-105 (0,3 mm.Hg)
	$n_D^{30} = 1,5450$	
10	2-(6-benzofuriloxi)-propionitrilo	130-132 (0,45 mm.Hg)
	$n_D^{24} = 1,5497$	
	2-(4-benzofuriloxi)-butironitrilo	96-97 (0,3 mm.Hg)
	$n_D^{26} = 1,5362$	
	2-(5-benzofuriloxi)-butironitrilo	145-147 (0,5 mm.Hg)
15	$n_D^{26} = 1,5360$	
	2-(6-benzofuriloxi)-butironitrilo	122-124 (0,55 mm.Hg)
	$n_D^{25} = 1,5370$	
	2-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-2-propionitrilo	120-125 (0,4 mm.Hg)
	$n_D^{30} = 1,5523$	
20	2-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-butironitrilo	121-124 (0,35 mm.Hg)
	$n_D^{26} = 1,5308$	
	2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-butironitrilo	112-116 (0,2 mm.Hg)
25	$n_D^{29} = 1,5321$	



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
	2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi/-butironitrilo $n_D^{26} = 1,5284$	130-138 (0,32 mm.Hg)
5	2-(1-naftiloxi)-butironitrilo $n_D^{25} = 1,5780$	108-114 (0,08 mm.Hg)
	2-(2-naftiloxi)-butironitrilo $n_D^{24} = 1,5771$	120-130 (0,25 mm.Hg)
	2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-propionitrilo $n_D^{26} = 1,5419$	102-103 (0,2 mm.Hg)

10

b) Hidrocloruro de 2-(7-benzofuriloxi)-butiramidoxima

Este compuesto se obtiene según el método descrito en el ejemplo 1 (d) a partir de 2-(7-benzofuriloxi)-butironitrilo. P.F. 129-130°C después de la recristalización en una mezcla de tetrahidrofurano/éter etílico.

15

Utilizando el mismo procedimiento se preparan los siguientes compuestos a partir de los productos de partida apropiados:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
20	Hidrocloruro de 2-(4-benzofuriloxi)-butiramidoxima	141-143
	Hidrocloruro de 2-(6-benzofuriloxi)-butiramidoxima	149-152
	Hidrocloruro de 2-(6-benzofuriloxi)-propionamidoxima	170-174
25	Hidrocloruro de 2-(5-benzofuriloxi)-propionamidoxima	164-166



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocloruro de 2-(5-benzofuril-oxi)-butiramidoxima	167-171
5	Hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-propionamidoxima	188-194
	Oxalato ácido de 2-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-butiramidoxima	153-156
	Hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-butiramidoxima	180-184
10	Hidrocloruro de 2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi-7-butiramidoxima	178-181
	Hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-butiramidoxima	178-181
	2-(2-naftiloxi)-butiramidoxima	97-101
15	Hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-propionamidoxima	199-203

EJEMPLO 3

Preparación de hidrocloreuro de 2-(2,3-dimetil-4-benzofuriloxi)-acetamidoxima

20 a) (2,3-dimetil-4-benzofuriloxi)-acetonitrilo

25 A una solución de 19 g (0,117 moles) de 2,3-dimetil-4-hidroxibenzofurano en 100 ml de metiletilcetona, se añaden 16,1 g (0,117 moles) de carbonato potásico anhidro finamente dividido. Bajo agitación vigorosa, la suspensión se refluye durante 30 minutos y se enfría luego a temperatura ambiente.



A continuación, se añade gota a gota, mientras se agita, una mezcla de 9,1 g (0,12 moles) de cloroacetonitrilo y 0,3 gramos de yoduro potásico en 15 ml de metiletiletona.

El medio de reacción se refluye durante 1 horas, se
5 deja enfriar y las sales inorgánicas se filtran. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo así obtenido se recibe en éter. La solución etérea se lava con una solución al 5 % de hidróxido sódico y luego con agua destilada. La mezcla se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro
10 y se fracciona por destilación.

La fracción que destila entre 124 y 130°C bajo 0,5 mm de Hg consiste en (2,3-dimetil-4-benzofuriloxi)-acetonitrilo que se cristaliza en una mezcla de n-hexano/etanol.

De este modo, se obtienen 18,3 g de (2,3-dimetil-4-benzofuriloxi)-acetonitrilo, que funde a 50-52°C, lo cual representa un rendimiento del 78 % del valor teórico.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-acetonitrilo P.f. 42-45°C	126-129 (0,4 mm.Hg)
(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-acetonitrilo	P.F. 78-80°C
(6-benzofuriloxi)-acetonitrilo $n_D^{26} = 1,5650$	98-100. (0,15 mm.Hg)



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
	2-(4-benzofuriloxi)-propionitrilo	88-94 (0,4 mm.Hg)
	$n_D^{27} = 1,5438$	
5	2-[(1,4-benzodioxanil)-5-oxi]-propionitrilo	P.F. 65-67°C
	2-(1-naftiloxi)-propionitrilo	115-117 (0,2 mm.Hg)
	$n_D^{27} = 1,5863$	
	2-(2-naftiloxi)-propionitrilo	135-138 (0,2 mm.Hg)
10	(preparado en dimetilformamida durante 6 horas a 90°C)	
	$n_D^{24} = 1,5880$	
	(5-benzofuriloxi)-acetonitrilo	87-94 (0,1 mm.Hg)
	$n_D^{25} = 1,5649$	
15	(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-acetonitrilo	98-104 (0,2 mm.Hg)
	P.F. 50-53°C	
	(4-benzotieniloxi)-acetonitrilo	102-104 (0,15 mm.Hg)
	$n_D^{26} = 1,6172$	
20	2-(4-benzotieniloxi)-propionitrilo	110-113 (0,25 mm.Hg)
	$n_D^{32} = 1,5913$	
	<u>b) Hidrocloruro de (2,3-dimetil-4-benzofuriloxi)-acetamidoxima</u>	

Este compuesto se obtiene según el método descrito en el ejemplo 1 (d) a partir de (2,3-dimetil-4-benzofuriloxi)-



acetonitrilo. P.F. del hidrocioruro 185-189°C después de la recristalización en isopropanol.

Usando el mismo procedimiento, se preparan los siguientes compuestos a partir de los productos iniciales adecuados:

5

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Hidrocioruro de 2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-acetomidoxima	180-184
10	Hidrocioruro de 2-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-acetamidoxima	185-187
	Hidrocioruro de 2-(6-benzofuriloxi)-acetamidoxima	150-154
	Hidrocioruro de 2-(4-benzofuriloxi)-propionamidoxima	170-173
15	Hidrocioruro de 2-(1,4-benzodioxanil)-5-oxi/-propionamidoxima	135-139
	2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima	116-119
	Hidrocioruro de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima	190-191
20	Hidrocioruro de 2-(2-naftiloxi)-propionamidoxima	172-175
	Hidrocioruro de 2-(2-metil-5-benzofuriloxi)-acetamidoxima	173-175
25	Hidrocioruro de 2-(2,3-dimetil-7-benzofuriloxi)-acetamidoxima	164-167
	Hidrocioruro de 2-(7-benzofuriloxi)-acetamidoxima	164-167



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	Hidrocloruro de 2-(5-benzofuril-oxi)-acetamidoxima	179-183
5	2-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-acetamidoxima	155-158
	2-(4-benzotieniloxi)-acetamidoxima	166-168
	Hidrocloruro de 2-(4-benzotieniloxi)-propionamidoxima	200-203

EJEMPLO 4

10 Preparación de hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionamidoxima

a) 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionitrilo

15 A una suspensión de 22,9 g (0,1 moles) de 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionamida en 50 ml de piridina anhidra, se añaden, gota a gota y bajo fuerte agitación, 23 g (0,15 moles) de oxiclорuro de fósforo. Durante esta operación, la temperatura se mantiene por debajo de 70°C.

20 La agitación se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente y el medio de reacción se vierte en hielo triturado. Después de la extracción con éter, la fase etérea así obtenida se lava sucesivamente con agua, con agua acidificada y finalmente con agua. La mezcla se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se destila bajo un elevado vacío.

25 De este modo, se obtienen 17,7 g de 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionitrilo, que hierve a 115-120°C bajo 0,3 mm.Hg,



lo cual representa un rendimiento del 84 %; $n_D^{25} = 1,5729$.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
5	2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)- 2-metilpropionitrilo	108-110 (0,3 mm.Hg)
	$n_D^{26} = 1,5300$	
10	2-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-2- propionitrilo	102-104 (0,2 mm.Hg)
	$n_D^{30} = 1,5287$	
	2-(2-naftiloxi)-2-metil-propioni- trilo	105-112 (0,2 mm.Hg)
15	$n_D^{24} = 1,5730$	
	2-(1-naftiloxi)-valeronitrilo	144-145 (0,5 mm.Hg)
	$n_D^{27} = 1,5705$	
	2-(7-benzofuriloxi)-valeronitrilo	130-132 (0,7 mm.Hg)
	$n_D^{26} = 1,5312$	
20	<u>b) Hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionemidoxima</u>	

Este compuesto se obtiene según el método descrito en el ejemplo 1 (d) a partir de 2-(1-naftiloxi)-2-metil-propionitrilo. P.f. 180-183°C. después de la recristalización en isopropanol.

25 Siguiendo el mismo procedimiento, pero usando los



productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
5	Hidrocloruro de 2-(2,3-dimetil-6-benzofuriloxi)-2-metil-propionamido-	
	doxima	159-162
	Hidrocloruro de 2-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-propionamido-	
	doxima	184-187
10	Hidrocloruro de 2-(2-naftiloxi)-2-metil-propionamido-	
	doxima	155-158
	Hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-valeramido-	
	doxima	193-196
	Hidrocloruro de 2-(7-benzofuriloxi)-valeramido-	
	doxima	157-160

15 EJEMPLO 5

Preparación de hidrocloruro de 2-(7-benzofuriloxi)-propionamido-
doxima

20 Se refluje durante 5 horas, una mezcla de 51,25 g (0,25 moles) de 2-(7-benzofuriloxi)-propionamido-

doxima, 76 g de cloruro de tionilo y 200 ml de benceno seco. La mezcla se deja reposar entonces durante 15 horas a temperatura ambiente y se vierte luego en hielo.

25 La fase orgánica se lava con agua, luego con una solución diluída de carbonato sódico y por último con agua. Después de secar la mezcla y evaporar el disolvente, el re-



síduo se destila y se obtienen 29,3 g de 2-(7-benzofuriloxi)-propionitrilo, que hierve a 118°C bajo 0,4 mm.Hg ($n_D^{24} = 1,5440$), lo cual representa un rendimiento del 62 % del valor teórico. Este nitrilo se trata siguiendo el método descrito en el ejemplo 1 (d) para obtener 2-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima que funde a 92-94°C después de la recristalización en una mezcla de hexano/isopropanol. P.f. del hidrocioruro: 178-181°C (en isopropanol).

EJEMPLO 6

Preparación de hidrocioruro de 3-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionamidoxima

a) 3-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionitrilo

Se calienta durante 6 horas a 95°C, una mezcla de 59,2 g (0,4 moles) de 2-metil-5-hidroxi-benzofurano, 32 g (0,6 moles) de acrilonitrilo, 4 g de acetato cúprico monohidratado, 5 ml de ácido acético y 5 ml de anhídrido acético.

Las fracciones volátiles se evaporan bajo vacío y el residuo obtenido se recibe en éter. La fase etérea se lava con una solución diluida de hidróxido sódico y luego con agua. La mezcla se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y el residuo se recristaliza en ciclohexano. De este modo, se obtienen 27 g de 3-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionitrilo que funde a 73-76°C lo cual representa un rendimiento del 33,5 %.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos en pre-



sencia de trimetilbencilamonio en lugar de acetato cúprico y sin ácido acético y anhídrido acético

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>
	3-(7-benzofuriloxi)-propionitrilo	49-50
5	3-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-propionitrilo	72-74
	3-(4-benzotieniloxi)-propionitrilo	70-71
	3-[(1,4-benzodioxanil)-5-oxi]-propionitrilo	73-75
10	3-(4-benzofuriloxi)-propionitrilo	P.E. 101-102°C (0,09 mm.Hg)
	$n_D^{26,5} = 1,5561$	
	3-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-propionitrilo	P.E. 120-122°C (0,25 mm.Hg)
15	$n_D^{29} = 1,5460$	
	3-(6-benzofuriloxi)-propionitrilo	80-81
	<u>b) Hidrocloruro de 3-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionamidoxima</u>	
20	Este compuesto se obtiene según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (d), a partir de 3-(2-metil-5-benzofuriloxi)-propionitrilo. P.F. 163-167°C después de la recristalización en isopropanol.	
	Siguiendo el mismo método, se preparan los siguientes compuestos usando los productos de partida adecuados:	
25	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocloruro de 3-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima	135-138



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión, °C.</u>
	Hidrocloruro de 3-(2,3-dimetil-5-benzofuriloxi)-propionamidoxima	162-164
5	Hidrocloruro de 3-(4-benzotieniloxi)-propionamidoxima	164-167
	Hidrocloruro de 3-(1-naftiloxi)-propionamidoxima	169-173
	Hidrocloruro de 3-(2-naftiloxi)-propionamidoxima	171-174
10	Hidrocloruro de 3-[(1,4-benzodioxanil)-5-oxi]-propionamidoxima	181-184
	Hidrocloruro de 3-(4-benzofuriloxi)-propionamidoxima	164-167
15	Hidrocloruro de 3-(2,3-dihidro-7-benzofuriloxi)-propionamidoxima	153-155 (descomposición)
	Hidrocloruro de 3-(6-benzofuriloxi)-propionamidoxima	166-169

EJEMPLO 7

20 Preparación de hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-acetamidoxima

a) (2-metil-3-benzofuriloxi)-acetonitrilo

25 Mientras se agita, se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 14,8 g (0,1 moles) de 2-metil-3-hidroxi-benzofurano, a una suspensión de 6 g de hidruro sódico (50 % en aceite) en 100 ml de dimetilformamida. La mezola se agita du-



rante 20 minutos más y luego se añaden 15,1 g (0,2 moles) de cloroacetonitrilo.

La agitación se mantiene durante 48 horas tras lo cual el medio de reacción se vierte en agua y se extracta con éter.

De este modo, se obtienen 12 g de (2-metil-3-benzofuriloxi)-acetonitrilo que hierve a 100-104°C bajo 0,15 mm.Hg y que funde a 58-60°C después de la recristalización en éter de petróleo (40-80°C).

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	Compuesto	Punto de ebullición °C
15	(2-etilo-3-benzofuriloxi)-acetonitrilo	118-122 (0,5 mm.Hg)
	P.f. 37-43°C	
	3-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionitrilo	P.f. 63-65°C
	(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-acetonitrilo	98-105 (0,1 mm.Hg)
20	$n_D^{25} = 1,5328$	
	3-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionitrilo	120-125 (0,1 mm.Hg)
	$n_D^{25} = 1,5518$	
	3-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propionitrilo	120-130 (0,2 mm.Hg)
25	$n_D^{25} = 1,4610$	



<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
4-(4-benzofuriloxi)-butironitrilo	130-135 (0,45 mm.Hg)
$n_D^{30} = 1,4623$	
4-(7-benzofuriloxi)-butironitrilo	158-160 (0,5 mm.Hg)
$n_D^{27} = 1,5512$	

Se preparan los siguientes compuestos según el método descrito anteriormente pero usando 2-bencenosulfoniloxi-butironitrilo como compuesto de partida:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición, °C</u>
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-butironitrilo	102-106 (0,2 mm.Hg)
$n_D^{24} = 1,5268$	
2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-butironitrilo	110-117 (0,2 mm.Hg)
$n_D^{24} = 1,5242$	
2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-butironitrilo	105-110 (0,1 mm.Hg)
$n_D^{24} = 1,5192$	

b) Hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-acetamidoxima

Este compuesto se obtiene según el método descrito



en el ejemplo 1 (d) a partir de (2-metil-3-benzofuriloxi)-
-acetonitrilo. P.f. 183-187°C después de la recristalización
en una mezcla de acetato de etilo/metanol.

5 Siguiendo el mismo procedimiento se preparan los
siguientes compuestos a partir de los compuestos adecuados:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
	2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-acetamidoxima	144-146
	Oxalato de ácido de 2-(2-etil-3-benzo- furiloxi)-acetamidoxima	160-161
10	2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-butiramidoxima	138-140
	Hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofu- riloxi)-butiramidoxima	170-174
	2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-butiramidoxima	139-141
	2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-butirami- doxima	154-157
15	3-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionamido- xima	120-122
	Hidrocloruro de 3-(2-etil-3-benzofurilo- xi)-propionamidoxima	160-163
20	2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-acetami- doxima	165-167
	Oxalato de ácido de 2-(2-isopropil-3-ben- zofuriloxi)-acetamidoxima	171-173
25	Oxalato de ácido de 3-(2-metil-3-benzofu- riloxi)-propionamidoxima	173-176



	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
	3-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima	158-160
5	Hidrocloruro de 3-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima	180-183
	Hidrocloruro de 4-(4-benzofuriloxi)-butiramidoxima	183-186
	Oxalato de ácido de 4-(7-benzofuriloxi)-butiramidoxima	145-147

10 EJEMPLO 8

Preparación de hidrocloruro de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima.

a) 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionato de metilo.

15 A una suspensión de 9 g de hidruro sódico (50 % en aceite) en 150 ml de dimetilformamida anhidra se añaden, gota a gota y mientras se agita, 22,2 g (0,15 moles) de 2-metil-3-hidroxi-benzofurano, teniendo cuidado de que la temperatura se mantenga en aproximadamente 30-35°C. El medio de reacción se agita durante 15 minutos más y luego se añaden 27,2 g (0,15 moles) de alfa-bromoisobutirato de metilo, manteniéndose la temperatura en 35-40°C. Se continúa la agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extracta varias veces con éter. Los extractos etereos se recogen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro.

20

25



El disolvente se evapora bajo vacio y el residuo se destila.

De este modo, se obtienen 22,3 g de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionato de metilo que hierve a 110-115°C bajo 0,2 mm.Hg, lo cual representa un rendimiento del 60 % del valor teórico.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición °C</u>
10	2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionato de metilo $n_D^{24} = 1,5220$	116-120 (0,2 mm.Hg)
15	2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionato de metilo $n_D^{25} = 1,5180$	103-106 (0,1 mm.Hg)
20	2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propionato de etilo $n_D^{24} = 1,5235$	64-67 (0,05 mm.Hg)
25	2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionato de etilo $n_D^{26} = 1,5427$	65-70 (0,1 mm.Hg)



<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición °C</u>
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionato de etilo	105-110 (0,2 mm.Hg)

5 $n_D^{23} = 1,5162$

b) 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionamida

Una solución de 24,8 g (0,1 moles) de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionato de metilo en 400 ml de metanol saturado con amoniaco, se deja reposar durante 8 días a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se cristaliza en éter de petróleo (40-80°C).

De este modo, se obtienen 13,1 g de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metilpropionamida que funde a 116-120°C lo cual representa un rendimiento del 56 % del valor teórico.

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-2-metilpropionamida	82-84
2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-2-metilpropionamida	104-105
2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propionamida	110-113
25 2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionamida	100-103



<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionamida	145-148

c) 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionitrilo

5 Este compuesto se obtiene según el método descrito en el ejemplo 4 (a) a partir de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionamida. P.e. 95-100°C bajo 0,2 mm.Hg. P.f. 53-55°C después de la recristalización en éter de petróleo (50-75°C).

10 Siguiendo el mismo procedimiento se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición °C</u>
2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionitrilo	100-108 (0,2 mm.Hg)

15 $n_D^{24} = 1,5238$

2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-2-metil-propionitrilo	103-108 (0,15 mm.Hg)
---	-------------------------

20 $n_D^{24} = 1,5240$

2-(2-isopropil)-3-benzofuriloxi)-propionitrilo	96-99 (0,1 mm.Hg)
--	----------------------

$n_D^{25} = 1,5258$

2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionitrilo	108-110 (0,2 mm.Hg)
--	------------------------

25 $n_D^{24} = 1,5291$



<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición °C</u>
2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propioni- trilo	95-98 (0,25 mm.Hg)

5 $n_D^{25} = 1,5298$

d) Hidrocioruro de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-metil-
propionamidoxima

10 Este compuesto se prepara según el método descrito
en el ejemplo 1 (d) a partir de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-2-
-metil-propionitrilo. P.f. 162.166°C.

Siguiendo el mismo procedimiento se preparan los
siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
15 Hidrocioruro de 2-(2-etil-3-benzofuri- loxi)-2-metil-propionamidoxima	147-150
Hidrocioruro de 2-(2-isopropil-3-ben- zofuriloxi)-2-metil-propionamidoxima	165-168
2-(2-isopropil-3-benzofuriloxi)-propio- namidoxima	137-140
20 2-(2-etil-3-benzofuriloxi)-propionamido xima	103-106
Hidrocioruro de 2-(2-etil-3-benzofuri- loxi)-propionamidoxima	137-140
25 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionami- doxima	121-123



<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión °C</u>
Oxalato de ácido de 2-(2-metil-3-benzofuriloxi)-propionamidoxima	146-148

EJEMPLO 9

5 Se preparan cápsulas de gelatina dura conteniendo los siguientes ingredientes, de acuerdo con la técnica farmacéutica conocida:

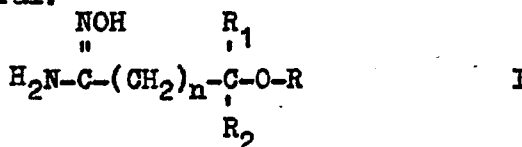
	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por cápsula</u>
10	a) Hidrocloruro de 2-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima	10
	Celulosa microcristalina	<u>110</u>
		120
	b) Hidrocloruro de 2-(7-benzofuriloxi)-propionamidoxima	10
15	Almidón	<u>190</u>
		200
	c) Hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima	5
	Celulosa microcristalina	<u>115</u>
20		120
	d) Hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima	5
	Almidón	<u>195</u>
		200
	e) Hidrocloruro de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima	15
25	Almidón	<u>185</u>
		200



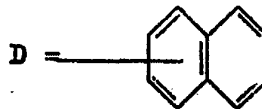
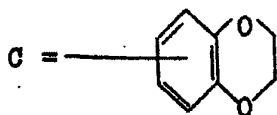
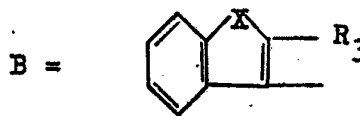
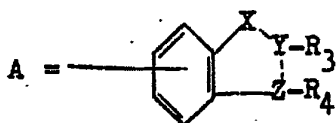
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 74 01286 de 15 de enero de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMIDOXIMA, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de amidoxima, de fórmula general:



o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que R₁ y R₂, iguales o diferentes, representan hidrógeno o un alquilo inferior de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, n es 0, 1 ó 2 y R se elige del grupo consistente en:



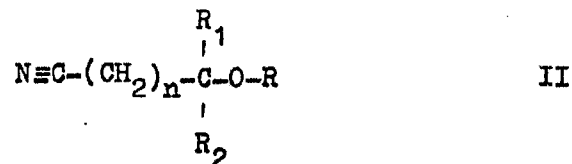
en donde X es oxígeno o azufre, Y...Z representa HC-CH ó



C=C, R₃ y R₄, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo inferior de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, con las condiciones de que:

5 a) Cuando n es 1, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno y R se elige entre los grupos A, B, C y D.

b) Cuando n es 2, R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno y R se elige entre los grupos A, B, C y el grupo D cuando éste último representa β-naftilo, caracterizado porque un nitrilo de fórmula general:



15 en la que R, R₁, R₂ y n se definen como anteriormente, se hace reaccionar, en un medio apropiado y en presencia de un alcoholato de metal alcalino, con hidrocloreuro de hidroxilamina, para obtener el compuesto deseado de fórmula I en forma de la base libre, el cual se puede tratar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico para formar la correspondiente sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio adecuado es etanol.

25 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcoholato de metal alcalino es metilato o etilato sódico.



4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido orgánico es ácido oxálico y el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.

5 5.- Procedimiento para preparar derivados de amidoxima, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 70 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 ENE. 1975

Madrid,

10

L A B A Z

COMERCIO Y NOBET
P. D. S. S. S. L. Ceols Fernández