



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	44 6 189	10 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	18-3-76	

P.- 62.583

PATENTE DE INVENCION PHN 7934 Spain
HK/MC

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75/03307	20-3-75	Holanda
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE OXIMA-ETER"		
71 SOLICITANTE (S) N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda		
72 INVENTOR (ES) Hendricus Bernardus Antonius Welle y Volkert Claassen		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

P.-62.583

1 El invento se refiere a nuevos compuestos antidepresivos.

5 La memoria descriptiva de la patente británica 1.205.665 describe un amplio grupo de compuestos de oxima-éter que tienen actividad antidepresiva, derivándose dichos compuestos de alcohol-fenil-cetonas. Los compuestos tienen en un grupo fenilo uno o más sustituyentes que se se-
leccionan de un amplio grupo. Cada uno de los posibles sus-
tituyentes puede estar unido en cualquier posición del gru-
10 po fenilo, pero de acuerdo con la memoria descriptiva de di-
cha patente las sustituciones con grupos nitro están restrin-
gidas a las posiciones meta.

15 Esto sugiere que los compuestos de oxima-
éter que se derivan de alcoholifenonas y que tienen un grupo
nitro en una posición diferente a la posición meta, no tie-
nen actividad antidepresiva. La actividad antidepresiva de
los compuestos conocidos se basa en la inhibición de la mo-
noamino-oxidasa (MAO) y/o la potenciación de noradrenalina.

20 Sin embargo, los compuestos que inhiben la
monoamino-oxidasa son particularmente difíciles de adminis-
trar. A menudo tienen graves efectos secundarios y frecuen-
temente son incompatibles con otras medicinas y con algunos
nutrientes.

25 Puesto que las regulaciones que rigen el em-
pleo de las medicinas se han hecho más rigurosas, solamente
pueden considerarse aquellos compuestos que están sustan-
cialmente libres de efectos secundarios para administración
a seres humanos.

30 El objeto de este invento es proporcionar
compuestos que tienen una fuerte actividad antidepresiva

1 que se expresa inter alia en un elevado estado de ánimo del
paciente tratado, pero que no tiene componentes basados en
la inhibición de MAO. Los compuestos en estudio deben estar
sustancialmente libres de efectos secundarios.

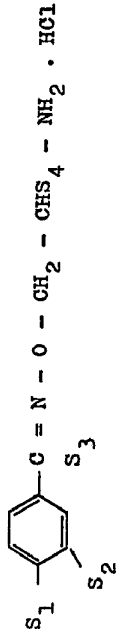
5 Se ha encontrado sorprendentemente que los
compuestos de la fórmula I de las que figuran al final de
esta parte descriptiva y sus sales formadas con ácidos far
macéuticamente aceptables satisfacen estos requerimientos.
En la fórmula I los símbolos tienen los significados si-
10 guientes: R es hidrógeno, metilo o cloro, R_1 es oxígeno o
azufre R_2 es OCH_2 , CH_2OCH_2 , $OC_2H_4OCH_2$, R_3 es hidrógeno o
metilo, n y p son 0 ó 1 y n + p es 0 ó 1.

15 Se ha encontrado sorprendentemente que la
actividad antidepresiva de estos compuestos se basa en una
parte considerable, y en algunos compuestos incluso exclusi
vamente, en la potenciación de la serotonina, una actividad
que en un paciente depresivo da como resultado una eleva
ción del estado de ánimo. Sin embargo, la mayor parte de
los compuestos muestran, además de la potenciación de la se
20 rotonina, una potenciación muy fuerte de noradrenalina como
un componente de la actividad antidepresiva.

25 La ausencia de una actividad basada en la
inhibición de MAO es especialmente sorprendente cuando los
compuestos demuestran estar sustancialmente libres de efec
tos secundarios, por ejemplo, úlcera de estómago y bronco
constricción, y tener una baja toxicidad.

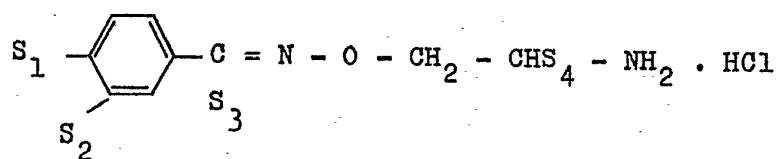
30 En la Tabla siguiente se comparan las pro
piedades de los compuestos de acuerdo con el invento con
las de los compuestos conocidos más similares de la memoria
descriptiva de la patente británica 1.205.665.

Hoja núm. 4



	S ₁	S ₂	Compuesto S ₃	S ₄	poten. de naradr.	poten. de serot.	inhib. de MAO	úlceras de estómago	bronco-constr.
1	NO ₂	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	6,9	3,8	>215	-	-
2	NO ₂	H	CH ₂ S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	6,0	11	>215	-	-
3	NO ₂	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4,1	7,9	>215	-	-
4	NO ₂	H	(CH ₂) ₄ OCH ₃	H	11	16	>215	-	-
5	NO ₂	H	(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	3,7	16	>215	-	-
6	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ OCH ₃	H	9,1	22	>215	-	-
7	NO ₂	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	5,2	8,9	>215	-	-
8	NO ₂	Cl	(CH ₂) ₄ OCH ₃	H	6,2	14	>215	-	-
9	NO ₂	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	>215	9,8	>215	-	-
10	NO ₂	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃ *	>100	17	>215	-	-
11	NO ₂	Cl	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH ₃ **	31	16	>215	-	-
B1	H	NO ₂	C ₂ H ₅	H	5,0	3,5	13		
B2	OCH ₃	NO ₂	C ₂ H ₅	H	5,8	1,7	8,8		
B3	H	NO ₂	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	38	85	>215	+	

* fumarato 1 : 1



	S ₁	S ₂	Compuesto S ₃	S ₄	poten. de naradr.	poten. sero
1	NO ₂	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	6,9	
2	NO ₂	H	CH ₂ S(CH ₂) ₂ CH ₃	H	6,0	1
3	NO ₂	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4,1	
4	NO ₂	H	(CH ₂) ₄ OCH ₃	H	11	16
5	NO ₂	H	(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	3,7	16
6	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ OCH ₃	H	9,1	2
7	NO ₂	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	5,2	8
8	NO ₂	Cl	(CH ₂) ₄ OCH ₃	H	6,2	14
9	NO ₂	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	>215	9
10	NO ₂	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃ *	>100	17
11	NO ₂	Cl	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CH ₃ *	31	16
B1	H	NO ₂	C ₂ H ₅	H	5,0	3
B2	OCH ₃	NO ₂	C ₂ H ₅	H	5,8	1
B3	H	NO ₂	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	38	85

* fumarato 1 : 1

de	poten. de serot.	inhib. de MAO	úlceras de estómago	broncoconstr.
	3,8	>215	-	-
	11	>215	-	-
	7,9	>215	-	-
	16	>215	-	-
	16	>215	-	-
	22	>215	-	-
	8,9	>215	-	-
	14	>215	-	-
	9,8	>215	-	-
	17	>215	-	-
	16	>215	-	-
	3,5	13		
	1,7	8,8		
	85	>215	+	

1 Los números en esta Tabla son valores de la DE_{50}
expresados en mg/kg.

5 Es notable que los compuestos 9 y 10 ni potencian
la noradrenalina ni inhiben la MAO. La actividad antidepre-
siva de estos compuestos se basa completamente en la poten-
ciación de serotonina.

Por consiguiente estos compuestos y en particular
el compuesto 9, se prefieren si se intenta una potenciación
de serotonina muy específica.

10 La potenciación de noradrenalina y la potenciación
de serotonina en los compuestos 7 y 8 son del mismo orden
de magnitud. Además, la actividad está en un nivel alto.

15 Tanto la potenciación de noradrenalina como la po-
tenciación de serotonina en el compuesto 5 son de un nivel
alto pero la potenciación de noradrenalina es más fuerte
muy por encima de un factor 4.

Es evidente de la Tabla que los compuestos de a-
cuerdo con el invento están sustancialmente libres de efec-
tos secundarios indeseables.

20 Aunque los compuestos conocidos B1 y B2 tienen un
fuerte efecto de potenciación de noradrenalina y serotonina,
tienen también una inhibición fuerte de MAO. En el compues-
to B3 tanto la potenciación de noradrenalina como la poten-
ciación de serotonina no están solamente en un nivel comple-
25 tamente diferente, sino que además el compuesto origina úl-
cera de estómago. Por lo tanto, ninguno de los compuestos
conocidos satisface el objeto del invento.

Los datos recogidos en la Tabla se determinaron
por medio de los ensayos siguientes.

30 La potenciación de noradrenalina se determinó
en el ensayo con tetrabenazina. En este ensayo una canti-

1 dad del compuesto a ensayar se administró oralmente a cinco
ratones albinos machos. Después de 45 minutos los animales
fueron inyectados subcutáneamente con 80 mg/kg de tetrabena
5 zina. Después de otros 45 minutos se determinó la ptosis y
se comparó con la ptosis de animales que habían recibido te
trabenazina sola. La DE_{50} se determinó a partir de los re-
sultados.

10 La potenciación de serotonina se determinó
en el ensayo con 5-hidroxitriptófano. Con este fin los com-
puestos a ensayar se administraron oralmente en una serie
de dosificaciones a ratones albinos machos aislados (5 ra-
tones por dosificación) una hora antes de la administración
intraperitoneal de 150 mg/kg de dl-5-hidroxitriptófano.
15 30 minutos después de esta dosificación umbral se obser-
varon los ratones individualmente y se apuntaron los paráme-
tros siguientes: temblor estereotípico de la cabeza, exten-
sión de las patas traseras, estremecimiento, tendencia a es-
capar, lordosis y pataleo convulsivo con las patas delante-
ras. El valor de la DE_{50} se calculó a partir de los resulta-
20 dos.

25 El efecto de inhibición de monoamino-oxida-
sa (MAO) se determinó en experimentos en los que se adminis-
tró oralmente una cantidad del compuesto a ensayar a cinco
ratones albinos machos. Una hora más tarde los animales se
25 inyectaron subcutáneamente con clorhidrato de triptamina en
una cantidad de 250 mg/kg. Esta cantidad no origina mortali-
dad en animales que no habían recibido el compuesto a ensa-
yar, pero originó mortalidad en animales a los que se había
administrado una sustancia activa. Dieciocho horas después
30 de la administración del clorhidrato de triptamina se deter

1 minó cuantos animales tratados habían muerto. La DE₅₀ se de-
terminó a partir de los resultados.

5 Por medio del método de Metyšová, Arzneimi-
ttelforschung 13, 1039 (1963) se determinó si la administra-
ción oral de 200 mg de un compuesto que iba a ensayarse ori-
gina úlcera de estómago.

10 Por medio del método de Konzett-Rössler,
Arch. Esp. Path. Pharmacol, 195 71 (1940) se investigó si
un compuesto a ensayar origina broncoconstricción después de
la administración intravenosa de 3 mg/kg. La reducción de
la función respiratoria como resultado de la broncoconstric-
ción se expresa en este método en un volumen más pequeño de
aire inspirado.

15 Con base a sus propiedades, los compuestos
de fórmula I y sus sales son particularmente adecuados para
empleo en el tratamiento de pacientes depresivos. Esto se
aplica en particular a los compuestos: 5-(2-metoxi-etoxi)-
4'-nitrovalerofenona-O-(2-aminoetil)oxima, 4'-nitro-3'-me-
til-valerofenona-O-(2-aminoetil)oxima, 3'-cloro-5-metoxi-4'-
20 nitrovalerofenona-O-(2-aminoetil)oxima, 4'-nitrovalerofeno-
na-O-(2-aminopropil)oxima y 3'-cloro-4'-nitro-5-metoxivale-
rofenona-O-(2-aminopropil)oxima y sus sales.

25 La cantidad, la frecuencia y el modo en el
que los compuestos de acuerdo con el invento son administra-
dos puede diferir para cada paciente individual y también
de acuerdo con la gravedad de la perturbación que ha de tra-
tarse. En general, se elegirá una cantidad diaria oral de
25-500 mg, por lo general 50-200 mg.

30 Los compuestos se emplean preferiblemente
en forma de tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, píldo-

1 ras, polvos, líquidos para inyección y similares. Tales com-
posiciones pueden tratarse de acuerdo con métodos que son co-
nocidos per se.

5 El invento se refiere también a composicio-
nes que tienen un compuesto de fórmula I o una de sus sales
formadas con un ácido farmacéuticamente aceptable como cons-
tituyente activo, y a métodos de llevar los compuestos y sus
sales a una forma adecuada para la administración, por ejem-
plo, mezclando una sustancia activa con o disolviéndola en
10 materiales vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.

Como ejemplos de ácidos farmacéuticamente
aceptables con los cuales pueden formar sales las bases de
fórmula pueden mencionarse: ácidos inorgánicos, por ejemplo
ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácidos
15 orgánicos, por ejemplo ácido málico, ácido cítrico, ácido
fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico y
similares.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pue-
den prepararse de acuerdo con métodos que son conocidos pa-
20 ra la preparación de este tipo de compuestos y de acuerdo
con métodos análogos a ellos.

El invento se refiere también a la prepara-
ción de los compuestos.

Los compuestos pueden prepararse inter alia,
25 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un com-
puesto de fórmula III o una de sus sales. En este caso R_4 es
un átomo de oxígeno, un grupo oxima o un grupo alcoholen-
dioxo, por ejemplo etilendioxo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente
30 en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol, dioxano, di-

1 metilformamida, tetrahidrofurano o una mezcla de ellos, a
temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de
ebullición de la mezcla y posiblemente en presencia de un
captador de ácido, por ejemplo piridina.

5 Los compuestos se preparan también haciendo
reaccionar un compuesto de fórmula IV en donde M es un átomo
de hidrógeno o un átomo de metal alcalino con un compues
to de fórmula V o una de sus sales en donde Hal es un átomo
de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de
10 bromo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente
en un disolvente inerte, por ejemplo alcoholes, éteres o di
metilformamida. Cuando M es un átomo de hidrógeno, se añade
preferiblemente también un captador de ácido por ejemplo un
15 alcoholato. Por lo general la temperatura de reacción está
entre 0 y 50°C.

Los compuestos pueden prepararse también ha
ciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI en donde R₅ es
un grupo eliminable, por ejemplo un grupo mesiloxi o un gru
20 po tosiloxi, con amoníaco. La reacción se lleva a cabo pre
feriblemente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol,
por regla general a temperaturas entre la temperatura ambien
te y 150°C.

Los compuestos de fórmula VI se preparan ha
25 ciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV en etanol y en
presencia de un alcoholato a temperaturas superiores a 60°C
con óxido de etileno u óxido de propileno. El producto de
reacción se convierte luego con cloruro de mesilo o cloruro
de tosilo disuelto en cloruro de metileno.

30 Los compuestos pueden también obtenerse sepa

1 rando un grupo protector R_6 por medio de hidrólisis de un
compuesto de fórmula VII. Como grupo protector puede mencio
narse, por ejemplo, el grupo tritilo. La reacción se lleva
a cabo, por ejemplo, en un disolvente miscible en agua en
5 condiciones ácidas a una temperatura entre la temperatura
ambiente y 100°C .

Los compuestos pueden también obtenerse con
virtiendo el grupo para-amino (aromático) de un compuesto
de fórmula VIII, en un grupo nitro.

10 La conversión puede llevarse a cabo por una
reacción con ácido nitroso desde -10 a $+ 50^{\circ}\text{C}$, seguido por
descomposición del compuesto de diazonio resultante en la
mezcla de reacción a $20-75^{\circ}\text{C}$ en presencia de cobre. La con-
versión de los compuestos en los que R_1 no representa azu-
15 fre puede llevarse a cabo también con un peróxido, por ejem-
plo peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperbenzoico, en un
disolvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno o cloro-
formo, a temperaturas entre la temperatura ambiente y el pun-
to de ebullición de la mezcla.

20 Los compuestos de fórmula I en donde $n + p =$
1 pueden prepararse además haciendo reaccionar un compuesto
de fórmula IX con un compuesto de fórmula X. En estas fórmu-
las q tiene el valor 1, 4 ó 5, M' es un átomo de metal alcal-
lino y R_7 es un grupo propoxi, un grupo propiltio, un grupo
25 metoxi o un grupo metoxietoxi. Hal es un átomo de halógeno,
preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo. La
reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en alcohol acuo-
so a temperaturas de 0°C o posiblemente menores, a la tempe-
ratura ambiente.

30 Los compuestos de fórmula I en donde $n + p =$

1 pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto
de fórmula XI con un compuesto de fórmula XII. En estas fórmulas g tiene los valores 1, 4 ó 5, R_8 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, M' es un átomo de metal alcalino,
5 R'_7 es un grupo metilo, un grupo propilo o un grupo metoxietilo, y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico, por ejemplo hexametilfosforotriamida, a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente. En todas las fórmulas los símbolos no descritos tienen los mismos significados que en la fórmula I.

El invento se describirá con mayor detalle con referencia a los Ejemplos específicos siguientes:

15 1) Clorhidrato de 5-metoxi-4'-nitrovalerofenona-0-(2-aminoetil)oxima

5,35 milimoles (1,27 g) de 5-metoxi-4'-nitrovalerofenona (punto de fusión 64,5-65,5°C), 5,35 milimoles (0,80 g) de diclorhidrato de 2-aminoxietilamina y 0,34 ml de piridina se llevaron a reflujo durante 2 horas en 5 ml de etanol absoluto. Después de evaporar a vacío la mezcla de reacción hasta sequedad, se añadieron 25 ml de agua y 10 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con 25 y 10 ml, respectivamente, de cloruro de metileno. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y luego se evaporaron hasta sequedad a vacío. Se añadió tolueno otras dos veces a la base resultante que se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en etanol absoluto y se añadió una cantidad equimolar de ácido clorhídrico alcohólico. Después de la adición de éter dietílico, cristalizó el compuesto del epígrafe. Punto de fusión 121,5-122,5°C.

20
25
30

1 2) Clorhidrato de 6-metoxi-4'-nitrohexanofenona-O-(2-amino-
5 etil)oxima

135 milimoles (33,7 g) de 6-metoxi-4'-nitro
hexanofenona (punto de fusión 50°C), 135 milimoles (20,1 g)
de diclorhidrato de 2-aminoxi-etilamina y 100 ml de piridi-
na se llevaron a reflujo durante 5 horas y 300 ml de etanol
absoluto. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta se
quedad y el residuo, después de haber sido disuelto en 200
ml de agua, se lavó dos veces con 100 ml de éter de petró-
leo 40-60. La solución acuosa se hizo alcalina con 200 ml
de solución de hidróxido de sodio 2N y a continuación se ex-
trajo cuatro veces con 100 ml de éter. Los extractos eté-
reos reunidos se lavaron con 100 ml de agua, se secaron so-
bre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío hasta sequedad.
El aceite resultante, después de la adición de tolueno, se
evaporó a vacío hasta sequedad otras tres veces y luego se
disolvió en etanol absoluto. Después de la adición de una
cantidad equivalente de ácido clorhídrico alcohólico se eva-
poró de nuevo a vacío hasta sequedad. El residuo se crista-
lizó en alcohol/éter. Los cristales resultantes se recrista-
lizaron dos veces en acetonitrilo y alcohol/éter, respecti-
vamente. Punto de fusión 92-93°C.

15 3) Fumarato de 3'-metil-4'-nitrovalerofenona-O-(2-aminoetil)
20 oxima (1:1)

25 5,7 milimoles de 3'-metil-4'-nitrovalerofe-
nona, 5,7 milimoles de diclorhidrato de 2-aminoxietilamina
y 0,9 ml de piridina se llevaron a reflujo durante tres ho-
ras en 15 ml de etanol absoluto. La base se aisló de la mez-
cla de reacción como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se di-
solvió en una cantidad equimolar de ácido fumárico etanóli-
30

1 co. Punto de fusión después de la recristalización en etanol 152,5-154°C.

4) Fumarato de 3'-cloro-5-metoxi-4'-nitrovalerofenona-0-(2-aminoetil)oxima (1 : 1)

5 De la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del epígrafe a partir de 3'-cloro-5-metoxi-4'-nitrovalerofenona (punto de fusión 54,5-56°C) y diclorhidrato de 2-aminoxietilamina. Después de cristalización en etanol el punto de fusión era 148-148,5°C.

10 5) Clorhidrato de 4'-nitrovalerofenona-0-(2-aminopropil)oxima

15 De la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 2 se obtuvo el compuesto del epígrafe a partir de 4'-nitrovalerofenona (punto de ebullición a 0,03 mm:128-132°C) y diclorhidrato de 2-aminoxi-1-metiletilamina. El punto de fusión después de recristalización en acetonitrilo/éter era 148-149°C.

6) Fumarato de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona-0-(2-aminopropil)oxima (1:1)

20 De la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del epígrafe a partir de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona (punto de fusión 49-50°C) y diclorhidrato de 2-aminoxi-1-metiletilamina. El punto de fusión después de recristalización en etanol era de 141-142°C.

25 7) Fumarato de 3'-cloro-5-metoxi-4'-nitrovalerofenona-0-(2-aminopropil)oxima (1:1)

30 De la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del epígrafe a partir de 3'-cloro-5-metoxi-4'-nitrovalerofenona (punto de fusión 54,5-56°C) y diclorhidrato de 2-aminoxi-1-metiletilamina.

1 Después de cristalización en etanol/acetonitrilo el punto de fusión era 140-142°C.

8) Clorhidrato de 4'-nitrovalerofenona-0-(2-aminoetil)oxima

5 10 milimoles de 4'-nitrovalerofenona-0-(2-tritilaminoetil)oxima se disolvieron en 50 ml de ácido acético al 90%. Después de permanecer durante tres días a temperatura ambiente, esta mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta sequedad después de lo cual se disolvió el residuo en 50 ml de éter. La solución resultante se extrajo con 10 50 ml de ácido clorhídrico 0,2 N y el extracto, después de ser alcalinizado con 10 ml de solución de hidróxido de sodio 2N, se extrajo con 50 y 25 ml, respectivamente de cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar a vacío la base resultante se convirtió en el compuesto del epígrafe con ácido clorhídrico alcohólico. Después de cristalización y recristalización en etanol/éter el punto de fusión era 107-108°C.

9) Clorhidrato de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona-0-(2-aminoetil)oxima

20 10 milimoles de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona-oxima, 10,4 milimoles de clorhidrato de 2-cloroetilamina y 1,4 g de hidróxido de potasio en polvo se añadieron a 25 ml de dimetilformamida con agitación a 10°C. Después de agitar durante dos días a temperatura ambiente la dimetilformamida se evaporó a vacío, el residuo se recogió con agua y 25 luego se añadió ácido clorhídrico 2N hasta pH 3. La oxima restante se separó por medio de éter, después de lo cual se añadieron 30 ml de solución de hidróxido de sodio 2N. A continuación se llevaron a cabo tres extracciones con éter.

30 Las capas etéreas reunidas se lavaron dos veces con una so-

- 1 lución de bicarbonato de sodio al 5% y luego se secaron sobre sulfato de sodio. Después de separar el éter a vacío, el residuo se disolvió en etanol absoluto y se convirtió en el compuesto del epígrafe por medio de ácido clorhídrico al
- 5 cohólico. Después de recristalización en alcohol/éter el punto de fusión era 128-130°C.
- 10) Clorhidrato de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona-O-(2-amino-
---etil)oxima
- 10 a) 2,3 g de óxido de etileno se introdujeron en 30 milimoles de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona-oxima en 50 ml de etanol absoluto en el cual se había disuelto previamente 0,007 g de litio mientras se agitaba y a 45°C por medio de un flujo de nitrógeno, después de lo cual se continuó agitando a 60
- 15 °C durante una hora más. Después de la adición de 0,6 ml de ácido acético se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se recogió en éter y se lavó con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar el éter se obtuvo un residuo que se purificó por medio de una columna de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno. Después de
- 20 la evaporación del disolvente se obtuvo la O-(2-hidroxietil)oxima en forma de un aceite.
- 25 b) A una solución de 22 milimoles del aceite anterior en 120 ml de cloruro de metileno se añadieron 4,5 ml de trietilamina mientras se agitaba desde -5 a -10°C, y a continuación se añadieron gota a gota 24 milimoles (1,9 ml) de cloruro de mesilo en 20 minutos. Se continuó la agitación durante otros 30 minutos a 0°C y la mezcla de reacción se lavó a continuación con agua, con solución de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio. Después
- 30 de secar sobre sulfato de sodio se evaporó a vacío el cloru

1 ro de metileno. De esta forma se obtuvo la O-(2-mesiloxietil)oxima.

5 c) Una mezcla de 26 milimoles del compuesto anterior en 100 ml de metanol que contenía 12 g de amoníaco se mantuvo en un autoclave a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar, se separó el metanol a vacío. El residuo se agitó con 50 ml de solución de hidróxido de sodio 2N y se extrajo 4 veces con éter. La capa etérea se lavó dos veces con una solución de bicarbonato de sodio al 5%. Después de secar sobre sulfato de sodio y separar el éter por destilación a presión reducida, el aceite resultante se convirtió en el compuesto del epígrafe por medio de ácido clorhídrico alcohólico. Después de dos cristalizaciones en alcohol/éter el punto de fusión era 128-130°C.

15 11) Fumarato de 5-(2-metoxietoxi)-4'-nitrovalerofenona-O-(2-aminoetil)oxima (1:1).

20 10 milimoles (3,25 g) de 5-(2-metoxietoxi)-4'-nitrovalerofenona-etilencetal, 10 milimoles (1,49 g) de diclorhidrato de 2-aminoxietilamina y 10 ml de metanol se llevaron a reflujo durante 6 horas. El residuo resultante, después de evaporar el metanol, se lavó tres veces con éter después de haber sido disuelto en agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno después de alcalinizarse previamente con una solución de hidróxido de sodio. Los extractos reunidos se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio al 5% y luego con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar el cloruro de metileno, se obtuvo la base libre, que se convirtió en el compuesto del epígrafe por medio de una cantidad equimolar de ácido fumárico. Después de cristalización en alcohol el punto

25

30

1 de fusión era 134,5-135,5°C.

12) Clorhidrato de 4'-nitrovalerofenona-O-(2-aminoetil)oxima

4 milimoles (1,23 g) de diclorhidrato de 4'-aminovalerofenona-O-(2-aminoetil)oxima (punto de fusión 175-177°C) se convirtieron en la base libre por medio de solución de hidróxido de sodio 2N. Una solución de esta base en 5 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota mientras se agitaba desde 25 a 40°C a 12,3 milimoles (2,5 g) de ácido m-cloroperbenzoico (85%) en 10 ml de cloruro de metileno. A continuación se continuó la agitación desde 30 a 35°C durante tres horas más. El precipitado se separó por filtrado con succión y se lavó con cloruro de metileno. Después de la adición de 50 ml de éter al filtrado y al líquido de lavado, la mezcla se lavó tres veces con solución de hidróxido de sodio 2N y finalmente dos veces con una solución de bicarbonato de sodio al 5%. Después de secar sobre sulfato de sodio y separar el éter a presión reducida, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente. El cloruro de metileno se separó por destilación del eluato, después de lo cual el residuo se convirtió en el compuesto del epígrafe por medio de ácido clorhídrico alcohólico. Después de cristalización en alcohol/éter el punto de fusión era 107-108°C.

13) Clorhidrato de 4'-nitro-2-propiltioacetofenona-O-(2-aminoetil)oxima

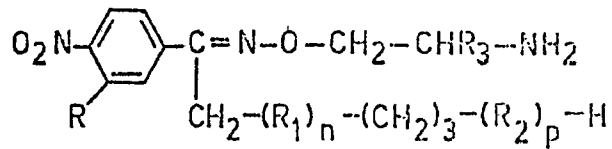
6 milimoles (0,54 g) de propilmercaptano se añadieron mientras se agitaba a una solución de 6 milimoles (0,24 g) de hidróxido de sodio en 10 ml de alcohol al 50% enfriado con agua con hielo. Se continuó la agitación durante otros 10 minutos después de lo cual se añadieron 3 mili-

1 moles (1,02 g) de clorhidrato de 2-bromo-4'-nitroacetofenona
-O-(2-aminoetil)oxima (punto de fusión 197°C) en 30 minutos
mientras se agitaba a una temperatura entre 0 y 5°C. La agi
tación se continuó durante otra hora a 5°C y a continuación
5 una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
evaporó a vacío y el residuo se lavó con agua y se disolvió
en cloruro de metileno. La solución se lavó con agua y se
secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación, se
obtuvo una base que se convirtió en el compuesto del epígra
10 fe por medio de ácido clorhídrico alcohólico. Después de re
cristalización en acetonitrilo/éter, el punto de fusión era
de 122,5-123,5°C.

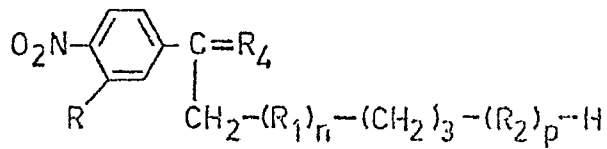
14) Clorhidrato de 4'-nitro-2-propoxiacetofenona-O-(2-amino
etil)oxima

15 0,09 g de hidruro de sodio al 55-60% en ace
te mineral se añadió a una solución de 2,0 milimoles (0,48
g) de 2-hidroxi-4'-nitroacetofenona-O-(2-aminoetil)oxima
(punto de fusión 97-98°C) en 5 ml de triamida de ácido
hexametilfosfórico mientras se agitaba a temperatura ambien
20 te. Después de 4 minutos, se añadieron 0,20 ml de bromuro
de propilo mientras se agitaba. A continuación la mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 4 ho
ras, se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo dos veces con
25 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se secaron so
bre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío hasta sequedad.
El residuo se cromatografió por medio de etanol/amoníaco
95/5 sobre 15 g de gel de sílice. El eluato se evaporó a
vacío hasta sequedad y luego se convirtió en el compuesto
del epígrafe por medio de ácido clorhídrico alcohólico. Des
30 pués de cristalización en alcohol-éter el punto de fusión

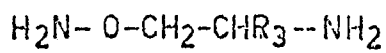
- 1 era 128-130°C.
- 15) Tableta
50 mg de 4'-nitro-3'-metilvalerofenona-0-(2-aminoetil)oxima.
HCl
- 5 335 mg de lactosa
60 mg de almidón de patata
25 mg de talco
5 mg de estearato de magnesio
5 mg de gelatina.
- 10 16) Supositorios
50 mg de 4'-nitrovalerofenona-0-(2-aminopropil)oxima.HCl
1500 mg de masa para supositorio
- 17) Líquido para inyección
25 g de 3'-cloro-4'-nitro-5-metoxivalerofenona-0-(2-amino-
propil)oxima.HCl
- 15 1,80 g de p-hidroxibenzoato de metilo.
0,20 g de p-hidroxibenzoato de propilo.
9,0 g de cloruro de sodio
4,0 g de monooleato de poli-(oxietileno)₂₀-sorbitán, agua
- 20 hasta 1.000 ml
- 25
- 30



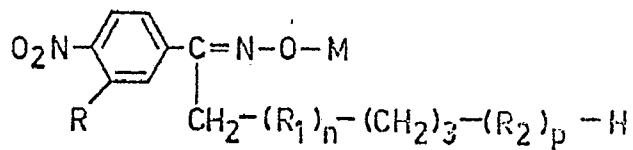
I



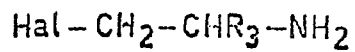
II



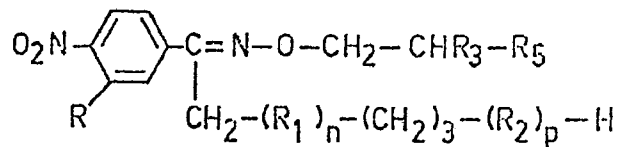
III



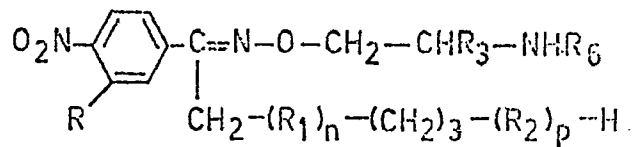
IV



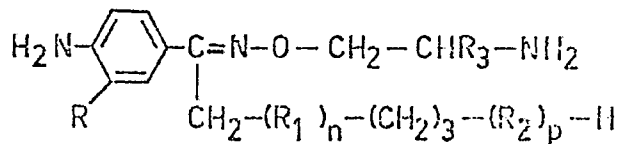
V



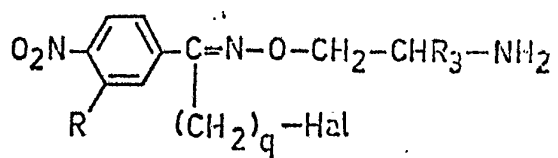
VI



VII



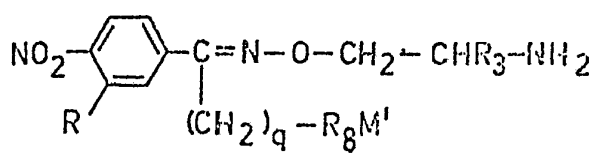
VIII



IX

M'R₇

X



XI

Hal R'₇

XII

- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un método para preparar nuevos compuestos de oxima-éter de fórmula I y sus sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R es hidrógeno, metilo o cloro, R_1 es oxígeno o azufre, R_2 es OCH_2 , CH_2OCH_2 o $OC_2H_4OCH_2$ y R_3 es hidrógeno o metilo, n y p tienen el valor 0 ó 1 y la suma de n y p es igual a 0 ó 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II en donde R_4 es un átomo de oxígeno, un grupo oxima o un grupo alcohilendioxi se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III o una de sus sales.

20 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula IV en donde M es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V o una de sus sales en donde Hal es un átomo de halógeno.

25 3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula VI en donde R_5 es un grupo lábil como se ha descrito antes se hace reaccionar con amoníaco para formar compuestos de fórmula I.

30 4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un grupo protector R_6 como se ha descrito antes en un compuesto de fórmula VII se separa por hidró

1 lisis.

5^a.- Un método según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el grupo para-amino (aromático) en un compuesto de fórmula VIII se convierte en un grupo nitro.

5 6^a.- Un método según la reivindicación 1^a, caracterizado porque compuestos de fórmula I en donde $n + p = 1$ y sus sales se preparan convirtiendo un compuesto de fórmula IX en donde p tiene el valor 1, 4 ó 5, con un compuesto de fórmula X en donde M' es un átomo de metal alcalino
10 y R_7 es un grupo propoxi, un grupo propiltio, un grupo metoxi o un grupo metoxietoxi.

7^a.- Un método según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los compuestos de fórmula I en donde $n + p = 1$ y sus sales se preparan convirtiendo un compuesto
15 de fórmula XI en donde p tiene el valor 1, 4 ó 5 y R_8 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y M' es un átomo de metal alcalino, con un compuesto de fórmula XII en donde Hal es un átomo de halógeno y R'_7 es un grupo metilo, un grupo propilo o un grupo metoxietilo.

20 8^a.- Un método para preparar nuevos compuestos de oxima-éter.

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

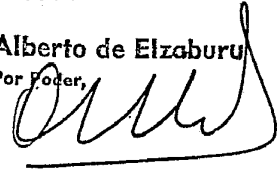
25

30

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

Madrid, 01 JUN 1977

5 P.A. Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25

VGD.

30