

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 446190	(10) A1
	(21)	
	(22) FECHA DE PRESENTACION 18-3-76	

P.- 62.591

PH: 7933
Spain HK/LC

PATENTE DE INVENCIÓN

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
75/03308	20-3-75	Holanda

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCIÓN
"UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE OXIMA-ETER"

(71) SOLICITANTE (ES)
N.V. PHILIPS' GLOELAMPENFABRIEKEN

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

**POOR
QUALITY**

1 La invención se refiere a nuevos
compuestos de oxima-éter que tienen actividad anti-depresi
va.

5 La Memoria Descriptiva de Patente
Británica 1.205.665 describe un gran grupo de compuestos que
tienen actividad anti-depresiva, sedante y/o anti-convulsi-
va. De acuerdo con dicha Memoria Descriptiva de Patente, la
actividad anti-depresiva de los compuestos conocidos está ba
sada en la inhibición de la monoamino-oxidasa (MAO) y/o en
10 la potenciación de la noradrenalina.

Los compuestos que inhiben la MAO
son particularmente difíciles de administrar. Con frecuencia
tienen efectos secundarios severos, y en muchos casos son in
compatibles con otras medicinas y con sustancias nutrientes.
15 Como las regulaciones que reglamentan el uso de las medicinas
se hacen cada vez más rigurosas, sólo ciertos compuestos que
están sustancialmente exentos de efectos secundarios nocivos
pueden considerarse para su administración a los seres huma-
nos.

20 Es el objeto de la invención propor
cionar nuevos compuestos anti-depresivos que no tienen un -
componente activo basado en la inhibición de la MAO y que es
tán sustancialmente exentos de efectos secundarios nocivos,
y cuya actividad se expresa primariamente en una elevación
25 de la disposición de ánimo del paciente tratado y en exten-
sión mucho menor en un aumento de la actividad motriz.

Investigaciones químicas anteriores
sobre pacientes depresivos (Brit. J. Psychiatr. 113 1407
(1967), Nature 225 1259 (1970) y Arch Gen. Psychiatr. 28 827
30 (1973)), han prestado apoyo a la hipótesis de que una dismi-

1 nución de los procesos serotoninérgicos en el cerebro es un
factor en la patogénesis de las depresiones.

Sin embargo, investigaciones en -
otros pacientes no han conducido a esta suposición (Arch.
5 Gen. Psychiatr. 25 354 (1971)). Por esta razón, una opinión
que está ganando sustento en la actualidad, es que hay di-
versas clasificaciones "sub-tipo" de pacientes cuyas depre-
siones están ocasionadas por diferentes desviaciones en el
metabolismo de las aminas biogénicas. Esto puede explicar
10 por qué los pacientes que caen en estas diferentes clasifi-
caciones sub-tipo de las depresiones reaccionan de modo dis-
tinto al tratamiento con compuestos anti-depresivos (Drugs
4 361 (1972)).

Los compuestos anti-depresivos uti-
15 lizados clínicamente ahora influyen en grado diferente en la
re-incorporación de aminas en las neuronas: la desmetilimi-
pramina y la protriptilina tienen principalmente un efecto
bloqueante sobre la membrana celular de las neuronas nora-
drenérgicas, mientras que la imipramina y la amitriptilina
20 inhiben, además, la re-asimilación de la serotonina por las
neuronas serotoninérgicas (J. Pharm. Pharmacol. 20 150 (1968),
J. Pharmacol. 4 135 (1968)).

Existen cierto número de procesos
cerebrales en los que la serotonina y la noradrenalina tie-
25 nen actividades opuestas (Ann. N.Y. Acad. Sci. 66 631 (1957),
Adv. Pharmacol. 6B 97 (1968), y Jouvét in Van Praag: Brain
and Sleep 1974). En el tratamiento medicinal de los pacien-
tes depresivos, la intensificación de la función de una ami-
na podría dar como resultado una disminución de la función
30 de la otra amina.

W

1 Como medio para elevar la disposición de ánimo de los pacientes depresivos, existe, sobre la base de lo anterior, una importante necesidad farmacéutica de un compuesto cuya actividad consista principalmente en un
5 bloqueo de la membrana celular de las neuronas serotoninérgicas (Van Praag, Psyche aan banden, De Erven Bohn B.V. Amsterdam, 1974), es decir, cuya actividad esté basada principalmente en la potenciación de la serotonina.

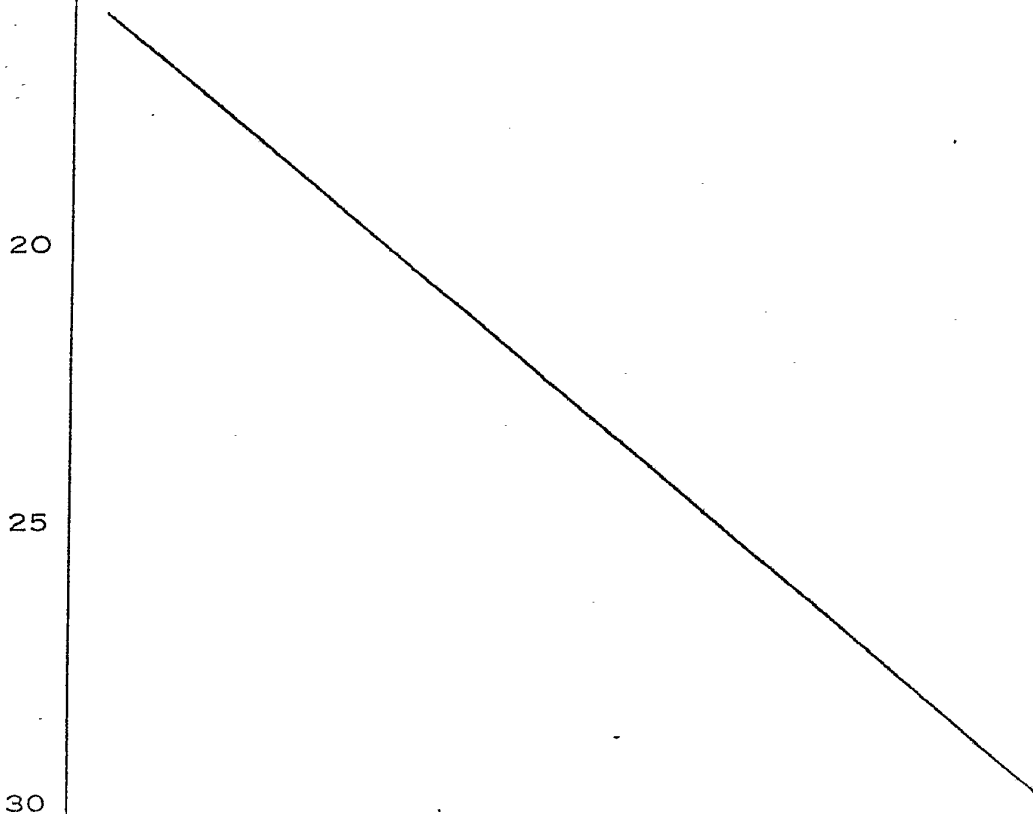
10 Se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula I de la hoja de fórmulas, que figura al final de esta parte descriptiva y las sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, satisfacen los requerimientos impuestos. Los compuestos producen una potenciación muy poderosa de la serotonina que está asociada con
15 una potenciación más débil de la noradrenalina. Los compuestos no tienen un componente activo basado en inhibición de la monoamino-oxidasa, están sustancialmente desprovistos de efectos secundarios, por ejemplo de ulceración del estómago y bronquio-constricción, y tienen una toxicidad
20 muy escasa.

25 En la fórmula I, R tiene los siguientes: un grupo alcoholilo lineal que tiene 4-6 átomos C, un grupo bencilo, un grupo 4-etoxi, un grupo butilo, un grupo 5-metoxipentilo, un grupo 4-ciano-butilo o un grupo 5-cianopentilo.

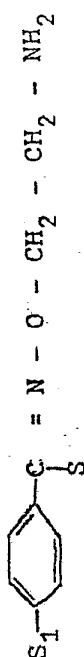
30 Si bien es sorprendente que se haya encontrado una potenciación muy fuerte de la serotonina para los nuevos compuestos cuando se comparan con los compuestos conocidos de acuerdo con la Memoria Descriptiva de la Patente Británica 1.205.665, compuestos conocidos que

1 tienen sólo una actividad antidepresiva basada en la poten-
ciación de la noradrenalina y/o en la inhibición de la MAO,
es más sorprendente todavía la selectividad por la cual los
compuestos de acuerdo con la invención potencian la seroto-
5 nina (expresada en las bajas proporciones DE_{50} de potencia-
ción de serotonina/ DE_{50} de potenciación de noradrenalina
(serot./noradr.)).

10 Como no hay ningún compuesto con un grupo metilsulfinilo descrito en dicha Memoria Descriptiva de Patente Británica, los compuestos de acuerdo con la invención se compararon con dos compuestos sustituidos con me-
tiltio, a saber los compuestos más afines estructuralmente de entre los incluidos en la Memoria Descriptiva de Patente Británica. Los resultados de esta investigación se regis-
15 tran en la tabla siguiente.



30 25 20 15 10 5 1



S ₁	Compuesto	Potenciación de noradr.	Potenciación de serot.	serot./ noradr.	Inhibición de MAO	Ulceración del estómago	Bronquio-constricción
	(CH ₂) ₃ CH ₃ *	60	15	0,25	> 215	-	-
	(CH ₂) ₄ CH ₃ **	42	27	0,6	> 215	-	-
	(CH ₂) ₅ CH ₃ *	147	32	0,2	> 215	-	-
	CH ₂ C ₆ H ₅ **	38	29	0,8	> 215	-	-
	(CH ₂) ₄ OC ₂ H ₅ *	73	15	0,2	> 215	-	-
	(CH ₂) ₅ OCH ₃ *	33	28	0,8	> 215	-	-
	(CH ₂) ₄ CN *	> 100	44	< 0,4	> 215	-	-
	(CH ₂) ₅ CN *	100	35	0,4	> 215	-	-
	CH ₃ **	2,4	0,74	0,3	15	-	-
	(CH ₂) ₄ CH ₃ **	50	10	~ 0,2	> 215	+	+

* = fumarato 1:1

** = clorhidrato

1 En esta tabla, las proporciones DE_{50} denotan valores expresados en mg/kg. En la columna serot./noradr., se representa la proporción de los valores DE_{50} obtenida de las dos columnas precedentes.

5 La selectividad de los compuestos con respecto a la potenciación de la serotonina, así como la ausencia de efectos indeseados tales como inhibición de la MAO, úlcera del estómago y bronquio-constricción, - aparecen claramente en esta tabla.

10 Aunque el primero de los compuestos conocidos que aparece bajo la línea divisoria da lugar también a una enérgica y selectiva potenciación de la serotonina, esta sustancia conocida no satisface el objeto de la invención, dado que la sustancia inhibe también la monoaminoxidasa en un grado muy considerable. El segundo compuesto conocido no satisface los requerimientos arriba mencionados debido a que el compuesto produce úlcera del estómago y bronquio-constricción.

15
20 Además de la sorprendentemente poderosa y selectiva potenciación de la serotonina, la ausencia de dichos efectos secundarios indeseados en los compuestos de acuerdo con la invención es inesperada en grado sumo, dado que dichos efectos están presentes realmente en compuestos conocidos estructuralmente afines.

25 Los resultados que aparecen en la tabla se obtuvieron en los ensayos que siguen.

30 La potenciación de la noradrenalina se determinó en el ensayo de la tetrabenazina. En este ensayo, se administró por vía oral una cantidad del compuesto a ensayar a cinco ratones albinos macho. Pasados 45 minutos,

1 los animales fueron inyectados subcutáneamente con 80 mg/kg
de tetrabenazina. Después de otros 45 minutos, se determi-
2 nó el grado de ptosis y se comparó con la ptosis de animales
que habían recibido exclusivamente tetrabenazina. Se deter-
5 minó la DE₅₀ a partir de los resultados.

La potenciación de la serotonina se determinó en el ensayo del 5-hidroxitriptófano. Para este fin, los compuestos a ensayar se administraron por vía oral a ratones albinos macho aislados en una serie de dosi-
10 ficaciones (5 ratones para cada dosificación) 1 hora antes de la administración intraperitoneal de 150 mg/kg de dl-5-
-hidroxitriptófano. Pasados 30 minutos desde la administra-
ción de esta dosis umbral, se observaron los ratones indi-
vidualmente y se registraron los parámetros siguientes: agi-
15 tación estereotípica de la cabeza, extensión de las patas posteriores, temblores, tendencia a la huida, lordosis, pa-
talo clónico con las patas delanteras. El valor de la DE₅₀ se calculó a partir de los resultados.

El efecto de inhibición de la monoamino-oxidasa (MAO) se determinó en experimentos en los
20 que se administró cierta cantidad del compuesto a ensayar por vía oral a cinco ratones albinos macho. Una hora des-
pués se inyectaron los ratones subcutáneamente con clorhi-
drato de triptamina en una cantidad de 250 mg/kg. Esta can-
25 tidad no causa mortalidad en los animales que no reciben el compuesto a ensayar, pero sí la causa en aquellos anima-
les a los que se ha administrado una sustancia activa. Die-
ciocho horas después de la administración del clorhidrato de triptamina se determinó cuántos animales habían muerto.
30 A partir de los resultados se determinó la DE₅₀.

1 Por medio del método de Metysová, *Arzneumittelforschung* 13 (1039 (1963)), se determinó si la administración oral de 200 mg de un compuesto objeto del ensayo causa ulceración del estómago.

5 Por medio del método de Konzett-Rössler, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 195 71 (1940) se investigó si un compuesto objeto del ensayo causa bronquio-constricción después de la administración intravenosa de 3 mg del compuesto. En este método, la reducción de la función respiratoria como resultado de la constricción de los bronquios se expresa por la aspiración de un volumen más pequeño de aire.

10 Sobre la base de sus propiedades, los compuestos de la fórmula I y sus sales son particularmente adecuados para uso en el tratamiento de los pacientes depresivos, en particular para la elevación de la disposición de ánimo.

15 La cantidad, la frecuencia y la vía por la cual se administran las sustancias puede variar para cada paciente individual, y también de acuerdo con la naturaleza y la severidad de la perturbación a tratar. En general, los adultos recibirán una dosis diaria comprendida entre 25 y 500 mg por vía oral. Por regla general, será suficiente una cantidad de 50 a 200 mg por vía oral al día.

20 Los compuestos se utilizan preferiblemente en la forma de pastillas, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, líquidos inyectables, etcétera. Los compuestos pueden convertirse en tales composiciones de acuerdo con métodos que son conocidos per se.

25 Por esta razón, la invención se

1 refiere también a composiciones que tienen un compuesto de
la fórmula I o una sal del mismo como constituyente activo
con un ácido farmacéuticamente aceptable y a métodos para
preparar dichas composiciones, por ejemplo, por mezclado de
5 la sustancia activa con materiales vehículo farmacéuticos
sólidos o disolución en materiales vehículo farmacéuticos
líquidos.

Como ejemplos de ácidos farmacéu-
ticamente aceptables con los que pueden formar sales los
10 compuestos de fórmula I, se pueden mencionar: ácidos inor-
gánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico,
ácido nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítri-
co, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido
maleico, etcétera.

15 Los compuestos de fórmula I y sus
sales se pueden preparar de acuerdo con métodos que son co-
nocidos para la preparación de este tipo de compuestos y
de acuerdo con métodos análogos a los mismos.

20 La invención se refiere también
a la preparación de los compuestos.

Dichos compuestos pueden obtener-
se, entre otros métodos, por conversión de un compuesto de
fórmula II con el compuesto de fórmula III o una sal del -
mismo.

25 En la fórmula II, R tiene el mis-
mo significado que en la fórmula I y R₁ es un átomo de oxí-
geno, un grupo oxima o un grupo alcoholen-dioxi, por ejem-
plo etilendioxi. La reacción se lleva a cabo preferiblemen-
te en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol, dioxa-
no, dimetilformamida, tetrahidrofurano o una mezcla de los
30

1 mismos, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla, y opcionalmente en presencia de un agente de fijación de ácido, por ejemplo piridina.

5 Otro método consiste en una reacción entre un compuesto de la fórmula IV en la que M es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino y R tiene el mismo significado que en la fórmula I y un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo en la que Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo alcoholes, éteres o dimetilformamida. Cuando M es un átomo de hidrógeno, se añade preferiblemente un agente de fijación de ácido, por ejemplo un alcoholato. Por regla general, la temperatura de reacción está comprendida entre 0 y 50° C.

15 Los compuestos se pueden obtener también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y R₂ es un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi, con amoníaco. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol, usualmente a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 150° C. El compuesto de la fórmula VI se puede preparar por -
20 conversión de un compuesto de la fórmula IV con óxido de etileno en etanol y en presencia de un alcoholato a temperaturas de hasta 60° C. El producto de la reacción se convierte luego con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo en
25 un compuesto de la fórmula VI, preferiblemente en un disol
30

1 vente inerte, por ejemplo cloruro de metileno.

Otro método de preparación de los compuestos de la fórmula I en la que R contiene nitrógeno u oxígeno, consiste en una reacción de un compuesto de la
5 fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII, fórmula en la que n tiene el valor de 4 ó 5, Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, M' es un átomo de metal alcalino, y R' es un grupo ciano o un grupo metoxi o un grupo etoxi.

10 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y análogos, a temperaturas entre 0 y 70° C.

15 Los compuestos de la fórmula I en la que R contiene un átomo de oxígeno se pueden obtener también por conversión de un compuesto de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X. En estas fórmulas, M' es un átomo de metal alcalino, R₃ es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo, o un grupo
20 (SO₄)_{1/2}, R'' es un grupo metilo o etilo, y n tiene el valor 4 ó 5.

25 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o dimetilformamida. Por regla general, la reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre 0 y 80° C.

30 Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener también por hidrólisis de un compuesto de la fórmula XI en el que R₄ es un grupo protector, por ejemplo, un grupo tritilo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte mezclado con agua, en condiciones ácidas,

1 a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100° C.

Los compuestos se pueden obtener también por oxidación de un compuesto de la fórmula XII o
5 una sal del mismo. Como agente de oxidación se pueden utilizar también, por ejemplo, perácidos, por ejemplo ácido m-cloro-perbenzoico. Puede también emplearse el complejo bromado de 1,4-diaza-biciclo(2,2,2)octano. Como disolventes se pueden emplear cloruro de metileno, ácido acético diluido,
10 etcétera. Por regla general, la temperatura de reacción está comprendida entre 0 y 50° C.

La invención se describirá con mayor detalle con referencia a los ejemplos específicos siguientes:

15 1) 4'-metilsulfinilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1)

22,5 milimoles (5,0 g) de 4'-metil
sulfinilvalerofenona (punto de fusión 80-82°C), 22,5 milimo
les (3,3 g) de diclorhidrato de 2-amino-oxietilamina y 3,6
20 ml de piridina se calentaron a reflujo durante 2 horas en 30 ml de etanol absoluto. Después de evaporar la piridina y el etanol a vacío, el residuo se disolvió en agua. Se lavó esta solución con éter de petróleo y se añadieron luego 45 ml de solución 2N de hidróxido de sodio. Se realiza-
25 ron después cinco extracciones con 40 ml de cloroformo. El extracto se lavó tres veces con 20 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, se evaporó a vacío. Se evaporó luego tolueno otras tres veces (a fin de eliminar la piridina). El aceite resultante se disolvió en etanol absolu
30 to y se añadió una cantidad equimolar de ácido fumárico. Se

1 calentó luego hasta que se obtuvo una solución brillante,
después de lo cual se cristalizó a + 5° C. Después de fil-
trar con succión y lavar con etanol frío, se secó al aire.
El compuesto del título resultante tenía un punto de fusión
5 de 133° C.

2) 4'-Metilsulfinilcaprofenona-0-
-(2-aminoetil)-oxima clorhidrato

75,0 milimoles (17,9 g) de 4'-metil-
sulfinilcaprofenona (punto de fusión 93-94° C), 75,0 milimo-
10 les (11,2 g) de diclorhidrato de 2-aminoxietilamina y 15 ml
de piridina se agitaron a la temperatura ambiente durante
tres días junto con 75 ml de etanol absoluto. La piridina y
el etanol se evaporaron luego a vacío, y el residuo se di-
solvió en agua. Se añadieron 100 ml de NaOH 2N a esta solu-
15 ción, y se realizaron 4 extracciones con 50 ml de CH₂Cl₂.
El extracto se secó luego sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío.
Se evaporó tolueno otras tres veces. El residuo se disolvió
en etanol y se añadió una cantidad equimolar de ácido clor-
hídrico alcohólico 3N. El etanol se separó luego a vacío,
20 y el residuo se cristalizó sucesivamente en etanol (1x),
acetonitrilo (2x) y dioxano (1x). El compuesto del título
resultante tenía un punto de fusión de 125,5-126,5° C.

3) 4'-Metilsulfinilheptanofenona-
-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1)

8 milimoles (2,0 g) de 4'-metil-
sulfinilheptanofenona (punto de fusión 91-92° C), 8 milimo-
25 les (1,2 g) de diclorhidrato de 2-amino-oxietilamina y 0,8
ml de piridina se calentaron a reflujo durante 2,5 horas en
15 ml de etanol absoluto. Después de evaporar la piridina
30 y el etanol a vacío, el residuo se disolvió en agua. La so-

1 lución se lavó dos veces con 20 ml de éter, después de lo
cual se añadieron 20 ml de NaOH 2N. Se realizaron luego
tres extracciones con 60 ml de cloruro de metileno. El ex-
tracto se lavó con solución de bicarbonato sódico al 5 %
5 (2x) y con agua (1x), se secó sobre sulfato sódico, y se eva-
poró a vacío. Se evaporó después tolueno otras tres veces.
El aceite resultante se disolvió en etanol absoluto, y se
añadió una cantidad equimolar de ácido fumárico. Por calen-
tamiento, se obtuvo una solución clara que cristalizó a +5^o
10 C. Después de filtrar a presión reducida y lavar con una
solución etanol/éter (1:1), el producto se secó al aire. El
compuesto del título resultante tenía un punto de fusión de
109-112^o C.

15 4) 4'-Metilsulfinil-2-fenilaceto-
fenona-0-(2-aminoetil)-oxima clorhidrato

Se obtuvo la base libre del com-
puesto del título en forma de un aceite a partir de 4'-metil-
sulfinil-2-fenilacetofenona (punto de fusión 104-104,5^o C)
de una manera análoga a la síntesis del ejemplo 3. Se con-
virtió este aceite en la sal clorhidrato con ácido clorhí-
drico etanólico. Siguió luego la cristalización, después
20 de evaporar el etanol, en etanol/éter (1:1). Punto de fu-
sión, 158-159^o C.

25 5) 5-Etoxi-4'-metilsulfinilvalero-
fenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1)

Se obtuvo el compuesto del título
a partir de 5-etoxi-4'-metilsulfinilvalerofenona (punto de
fusión 69-71^o C) de una manera análoga a la síntesis del
Ejemplo 3. Las cristalizaciones a partir de soluciones suce-
sivas de etanol/éter (1x) e isopropanol (1x) produjeron el
30

1 compuesto del título que tenía un punto de fusión de 93-96^o C.

6) 6-Metoxi-4'-metilsulfinilcaprofenona-0-(2-aminoetil)-oxima

5 De una manera análoga al Ejemplo 3 se obtuvo el compuesto del título como una resina a partir de 6-metoxi-4'-metilsulfinilcaprofenona (punto de fusión 74-77^o C).

7) 5-Ciano-4'-metilsulfinilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1)

10 De una manera análoga al Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título que tenía un punto de fusión de 115-117^o C, a partir de 5-ciano-4'-metilsulfinilvalerofenona (punto de fusión 89,5-91,5^o C).

15 8) 6-Ciano-4'-metilsulfinilcaprofenona-0-(2-aminoetil)-oxima

20 De una manera análoga al Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de una resina a partir de 6-ciano-4'-metilsulfinilcaprofenona (punto de fusión 58,5-60,5^o C).

9) 5-Ciano-4'-metilsulfinilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1).

25 8,0 milimoles (4,3 g) de 5-ciano-4'-metilsulfinilvalerofenona-0-(2-tritilaminoetil)-oxima se disolvieron en 40 ml de ácido acético al 90%. Después de permanecer en reposo a la temperatura ambiente durante tres días, esta mezcla de reacción se evaporó a sequedad en el vacío y después de ello se disolvió el residuo en 80 ml de éter. La solución resultante se extrajo con 40 ml de ácido clorhídrico 0,2 N y el extracto, después de ser alca-

30

1 linizado con 10 ml de solución 2N de hidróxido sódico, se
extrajo sucesivamente con 50 y 25 ml de cloruro de metileno.
La solución resultante se secó sobre sulfato sódico y se
evaporó a vacío. El residuo se disolvió en 70 ml de etanol
5 absoluto, después de lo cual se añadió una cantidad equimo-
lar de ácido fumárico. Siguió la cristalización a 5° C.
Punto de fusión, 114-117° C.

10 10) 4'-Metilsulfinilcaprofenona-0-
-(2-aminoetil)-oxima clorhidrato.

15 Se añadieron 8,0 milimoles (2,02
g) de 4'-metilsulfinilcaprofenona-oxima (punto de fusión,
96-97° C), 8,2 milimoles (0,95 g) de clorhidrato de 2-cloro
etilamina y 1,11 g de polvo de KOH, mientras que se agitaba
a 20° C, a 10 ml de dimetilformamida (DMF). Después de agi-
tar a la temperatura ambiente durante 1 día, se eliminó la
DMF a vacío y se tomó el residuo en agua, después de lo cual
se añadió ácido clorhídrico 2N hasta pH = 3. La oxima rema-
nente se separó por medio de CH₂Cl₂, después de lo cual se
añadieron 5 ml de solución 2N de hidróxido sódico. Se lle-
varon a cabo luego tres extracciones con CH₂Cl₂. Las capas
20 de CH₂Cl₂ recogidas se lavaron con una solución de bicarbo-
nato sódico al 5% y se secaron sobre sulfato sódico. Después
de eliminar dicho CH₂Cl₂ a vacío, el residuo se trató como
se ha descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título ob-
tenido de esta manera tenía un punto de fusión de 125-126,5°
25 C.

30 11) 4'-Metilsulfinilcaprofenona-0-
-(2-aminoetil)-oxima clorhidrato.

a) 26 milimoles (1,15 g) de óxido
de etileno se introdujeron, =por medio de una corriente de

1 nitrógeno mientras que se agitaba a 55° C, en una suspensión
de 15,5 milimoles de 4'-metilsulfinilcaprofenona-oxima (pun
to de fusión, 96-97° C) en 25 ml de etanol absoluto en el
que se habían disuelto 0,03 g de Li. Se continuó luego la
5 agitación durante una hora más a 60° C. Después de la adi-
ción de 0,3 ml de ácido acético se separó el etanol por des-
tilación a vacío y el residuo se purificó por cromatografía
por medio de gel de sílice y con CH_2Cl_2 como eluyente. Des-
pués de la evaporación del disolvente, se obtuvo la O-(2-hi-
droxietyl)-oxima en forma de un aceite.

10
15 b) A una solución de 11 milimoles
de la oxima anterior en 70 ml de cloruro de etileno, se aña-
dieron con agitación 2,25 ml de trietilamina, a una tempera-
tura de -5 a 0° C, y se agregaron luego 12 milimoles (0,9
ml) de cloruro de metilo, gota a gota, en aproximadamente
20 minutos. Se continuó agitando a 0° C durante otros 30
minutos, y se lavó luego sucesivamente la mezcla con agua
de hielo (4x), con una solución de bicarbonato sódico al 5%
a 0° C (1x) y con una solución saturada de NaCl a 0° C (2x).
20 Después de secar sobre sulfato sódico a 5° C, el CH_2Cl_2 se
separó por destilación a vacío a una temperatura del baño
de 40 a 60° C. De esta manera se obtuvo la O-(2-mesiloxie-
tíl)-oxima.

25 c) Una mezcla de 8 milimoles de
la oxima anterior en 30 ml de metanol que contenía 245 mili-
moles (4,2 g) de NH_3 , se mantuvo a 100° C en un autoclave du-
rante 14 horas. Después de enfriar, se expulsó a vacío el
metanol, se agitó el residuo con 50 ml de solución 2N de hi-
dróxido sódico y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos de
30 CH_2Cl_2 recogidos se lavaron con una solución de bicarbonato

1 sódico al 5%. Después de secar sobre sulfato sódico y separar el CH_2Cl_2 por destilación a vacío, la base libre resultante se disolvió en etanol. Se añadió una cantidad equimolar de ácido clorhídrico etanólico a la solución. La sustancia se cristalizó en etanol y en acetonitrilo. Punto de fusión, 124,5-125° C.

5 12) 4'-Metilsulfinilvalerofenona-
-O-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1).

10 14 milimoles (3,75 g) de 4'-metilsulfinilvalerofenona-etilen-cetal y 14 milimoles (2,0 g) de diclorhidrato de 2-amino-oxietilamina se calentaron a reflujo durante 4 horas en 20 ml de metanol. El metanol se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en agua seguido por dos lavados con éter. Se añadieron luego 3 ml de solución de hidróxido sódico al 50% y se realizaron tres extracciones con 15 40 ml de CH_2Cl_2 . Se lavó este extracto con solución de bicarbonato sódico al 5% y con agua. La solución se secó luego sobre sulfato sódico, y el CH_2Cl_2 se separó por destilación a vacío. El residuo se disolvió en etanol. Se añadió una cantidad equimolar de ácido fumárico. Cristalizó el compuesto del título. Punto de fusión, 131-133° C.

20 13) 4'-Metilsulfinil-2-fenilacetofenona-O-(2-aminoetil)-oxima clorhidrato

25 Se obtuvo el compuesto del título en forma de una base libre de una manera idéntica a partir de 4'-metilsulfinil-2-fenilacetofenona-etilen-cetal. Este compuesto se convirtió en el clorhidrato como se ha descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión, 157-158,5° C.

30 14) 4'-Metilsulfinilheptanofenona-O-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1).

1 Se obtuvo el compuesto del título,
que tenía un punto de fusión de 108-111,5° C, de una manera
idéntica a partir de 4'-metilsulfinilheptanofenona-etilen-
-cetal.

5 15) 6-Metoxi-4'-metilsulfinilcapro-
fenona-0-(2-aminoetil)-oxima

5 milimoles (1,7 g) de 6-metoxi-
-4'-metiltiocaprofenona-0-(2-aminoetil)-oxima clorhidrato
(punto de fusión 86-87,5° C) se disolvieron en 70 ml de -
10 agua y se añadieron 20 ml de solución 2N de hidróxido sódico.
Se realizaron luego 4 extracciones con 40 ml de CH₂Cl₂.
Después de secar sobre sulfato sódico, el extracto se evapo-
ró a sequedad a vacío. El aceite resultante se disolvió en
15 15 ml de ácido acético al 70% y se enfrió a 0° C. En el es-
pacio de 1 hora, y mientras que se agitaba a 0° C, seaña-
dieron 5,2 milimoles (1,4 g) del complejo bromado de 1,4-
-diazabicyclo (2,2,2)octano, en pequeñas porciones. Se con-
tinuó luego agitando a 0° C durante otras 4 horas. Se ver-
tió la mezcla sobre agua helada. Mientras que se enfriaba,
20 se añadieron 20 ml de solución de hidróxido sódico al 50%,
lo que fue seguido por extracción con CH₂Cl₂. Se lavó el
extracto con solución de bicarbonato sódico al 5% y con -
25 agua. Después de secar sobre sulfato sódico, el CH₂Cl₂ se
expulsó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice con etanol/amoníaco (95:5) como eluyen-
te. Se eliminaron los disolventes por destilación a vacío.
El compuesto del título se obtuvo en forma de una resina.
Peso equivalente: 340.

30 16) 6-Ciano-4'-metilsulfinilcapro-
fenona-0-(2-aminoetil)-oxima

1 10 milimoles (3,2 g) de 6-cloro-
-4'-metilsulfinilcaprofenona-0-(2-aminoetil)-oxima se disol-
vieron en 10 ml de sulfóxido de dimetilo (SODM). Se añadie-
ron luego 25 milimoles (1,2 g) de cianuro sódico. La suspen-
5 sión se calentó a una temperatura de 50 a 70° C durante 5
horas y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se dilu-
yó después con 100 ml de solución 0,5 N de hidróxido sódico
-y se extrajo tres veces con 40 ml de CH₂Cl₂. El extracto se
lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a
10 vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel
de sílice con etanol/amoníaco (95:5) como eluyente. Después
de evaporar los disolventes, se obtuvo el compuesto del tí-
tulo en forma de una resina. Peso equivalente: 321.

15 17) 5-Etoxi-4'-metilsulfinilvale-
rofenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1)

20 12 milimoles (5,2 g) de 5-cloro-
-4'-metilsulfinilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima fuma-
rato (1:1) (punto de fusión, 123-126° C) se añadieron a una
solución de 240 miliátomos-g (5,5 g) de sodio en 100 ml de
25 etanol absoluto. La solución se calentó luego a 70° C duran-
te 8 horas. Se neutralizó después a 0° C con ácido clorhí-
drico alcohólico y se separó por filtración el cloruro sódico.
El alcohol se expulsó por destilación a vacío, y el re-
siduo se disolvió en agua. Se añadieron a la solución 50 ml
de solución de hidróxido sódico al 50%, después de lo cual
se realizaron tres extracciones con CH₂Cl₂. El extracto se
lavó con solución de bicarbonato sódico al 5% y con agua,
seguido por secado sobre sulfato sódico. El CH₂Cl₂ se expul-
só por destilación a vacío, y el residuo se convirtió como
30 se ha descrito en el ejemplo 1 en el fumarato (1:1). Des-

1 pués de cristalizar en isopropanol (2x), se obtuvo el compuesto del título, que tenía un punto de fusión de 92-95° C.

5 18) Tableta. 50 mg de 5-etoxi-4'-
-metilsulfinilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato
(1:1).

335 mg de lactosa

60 mg de almidón de patata

25 mg de talco

5 mg de estearato magnésico

5 mg de gelatina.

10

19) Supositorio.

50 mg de 6-metoxi-4'-metilsulfinilcapro-
fenona-0-(2-aminoetil)-oxima.

1500 mg de masa para supositorios.

15

20) Líquido para inyecciones

25 g de 5-ciano-4'-metilsulfinilvalero-
fenona-0-(2-aminoetil)-oxima fumarato (1:1)

1,80 g de p-hidroxibenzoato de metilo

0,20 g de p-hidroxibenzoato de propilo

20

9,0 g de cloruro sódico

4,0 g de monooleato de poli(oxietilen) 20

sorbitán

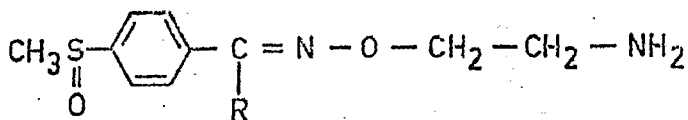
agua hasta 1000 ml.

25

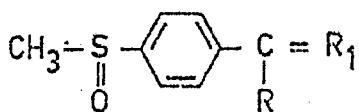
30

1

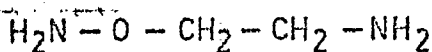
5



I

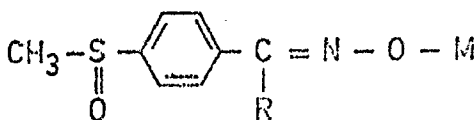


II



III

10

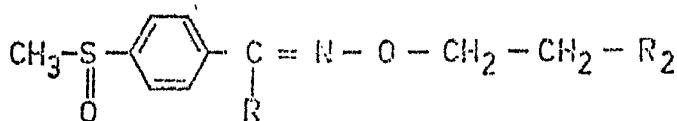


IV

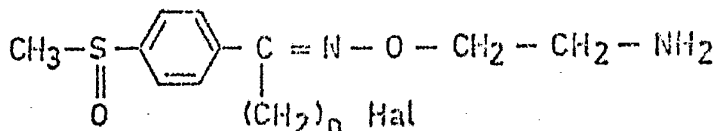


V

15



VI

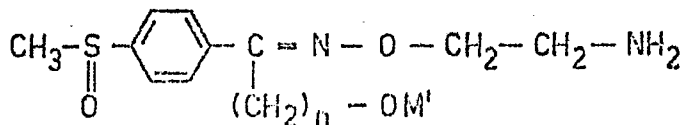


VII

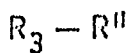


VIII

20

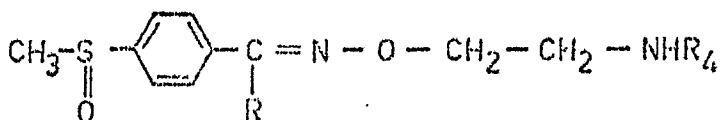


IX



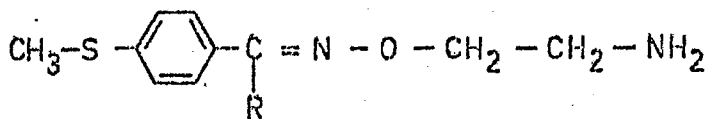
X

25



XI

30



XII

REIVINDICACIONES

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

1ª.- Un método de preparación de nuevos compuestos de oxima-éter de la fórmula I y de sales de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R es un grupo alcoholilo lineal que tiene 4 a 6 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo 4-etoxibutilo, un grupo 5-metoxipentilo, un grupo 4-cianobutilo o un grupo 5-cianopentilo, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula II en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y R_1 es un átomo de oxígeno, un grupo oxima o un grupo alcoholen-dioxi, se convierte con el compuesto de la fórmula III o una sal del mismo.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula IV en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y M es un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, se convierte con un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, en cuya fórmula Hal es un átomo de halógeno.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula

1 VI' en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y R_2 es un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi, se convierte con amoníaco.

5 4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula I en la que R contiene nitrógeno u oxígeno por conversión de un compuesto de la fórmula VII en la que n tiene el valor 4 ó 5 y Hal es un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula VIII, en la que M' es un átomo de metal alcalino y R' es un grupo ciano, un grupo metoxi o un grupo etoxi.

10 5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula I en la que R contiene un átomo de oxígeno por conversión de un compuesto de la fórmula IX en la que M' es un átomo de metal alcalino y n tiene el valor 4 ó 5 con un compuesto de la fórmula X en la que R' es un átomo de halógeno o el grupo $(SO_4)_{1/2}$ y R'' es un grupo metilo o un grupo etilo.

20 6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hidroliza un compuesto de la fórmula XI en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y R_4 es un grupo protector.

25 7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se oxida un compuesto de la fórmula XII en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I, o una sal del mismo.

8ª.- Un método de preparación de nuevos compuestos de oxima-éter.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

1

cede y para los fines que se han especificado.

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

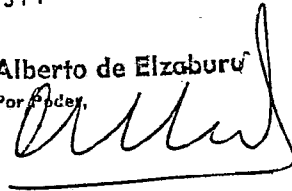
Madrid, 01 JUN 1977

5

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder,



10

15

20

25

30

VAL