

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	446.192	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	18-3-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.595

PHN 7931 Spain
HK/EV

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
75/03310	20-3-75	Holanda

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE OXIRA-INTER"

(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

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ



P.- 62.595

1

La invención se refiere a nuevos compuestos de oxima-éter que tienen actividad antidepresiva. En la Memoria Descriptiva de la Patente Británica 1.205.665, se describe un gran número de compuestos que tienen actividad antidepresiva, sedante y/o anticonvulsiva. La actividad antidepresiva de los compuestos conocidos según esta Memoria Descriptiva se basa en la inhibición de la monoamino-oxidasa (MAO) y/o en la potenciación de la noradrenalina.

5

10

Los compuestos que inhiben la monoamino-oxidasa son particularmente difíciles de administrar. Estos tienen con frecuencia efectos secundarios graves y son frecuentemente incompatibles con otros medicamentos y sustancias alimenticias. Dado que las regulaciones que gobiernan el uso de los medicamentos se hacen más y más rigurosas, solo ciertos compuestos que están sustancialmente desprovistos de efectos secundarios nocivos pueden ser tomados en consideración para su administración a seres humanos.

15

20

Es el objeto de la invención proporcionar nuevos agentes antidepresivos cuyo componente de actividad no se basa en la inhibición de la MAO y que además, están sustancialmente desprovistos de efectos secundarios nocivos y cuya acción se manifiesta principalmente por una elevación del estado de ánimo del paciente tratado y en una extensión mucho más pequeña, en un aumento de la actividad motora.

25

30

Investigaciones bioquímicas anteriores en pacientes depresivos (Brit. J. Psychiatr. 113 1407 (1967); Nature 225 1259 (1970); y Arch. Gen. Psychiatr. 28 827 (1973) han prestado apoyo a la hipótesis de que una disminución de los procesos serotoninérgicos en el cerebro es un factor en la patogénesis de las depresiones.



1 Sin embargo, investigaciones efectuadas en
otros pacientes no conducen a esta suposición (Arch. Gen.
Psychiatr. 25 354 (1971). Por consiguiente, la opinión ac-
tual, que está ganando favor, es que hay varias clasifica-
5 ciones "subtipos" de pacientes cuyas depresiones son ocasio-
nadas por desviaciones diferentes en el metabolismo de ami-
nas biógenas. Esto puede justificarse por el hecho de que
"pacientes" que están incluidos en estas diferentes clasifi-
caciones "subtipo" de depresiones, reaccionan de modo dife-
10 rente al tratamiento con compuestos antidepresivos (Drugs
4, 361, (1972)).

Los compuestos antidepresivos usados ahora
clínicamente, influyen en un grado diferente en la reabsor-
ción de aminas en las neuronas. La desmetilimipramina y la
15 protiptilina tienen principalmente un efecto de bloqueo so-
bre la membrana celular de las neuronas noradrenérgicas,
mientras que la imipramina y la amitriptilina inhiben ade-
más la reabsorción de serotonina por las neuronas seroto-
nérgicas (J. Pharm. Pharmacol. 20 150 (1968), J. Pharmacol.
20 4 135 (1968)).

Existe cierto número de procesos cerebrales
en los que la serotonina y la noradrenalina tienen activi-
dades opuestas (Ann. N.Y. Acad. Sci. 66 631 (1957); Adv.
Pharmacol 6B 97 (1968); y Jouvét in Van Praag: Brain and
25 Sleep 1974). En el tratamiento médico de pacientes depresi-
vos, la intensificación de la función de una amina podría
dar como resultado la disminución de la función de la otra
amina.

Como medio de elevar el estado de ánimo de
30 pacientes depresivos, existe sobre la base de cuanto ante-



cede, una necesidad significativa de un compuesto cuya actividad fundamental consista en bloquear la membrana celular de las neuronas serotoninérgicas (Van Praag, Psyche aan banden, (1974), es decir, cuya actividad esté basada fundamentalmente en la potenciación de la serotonina.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula I de la hoja de fórmulas existente al final de esta parte descriptiva y sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, cumplen totalmente los requisitos impuestos.

Los compuestos proporcionan una potenciación muy fuerte de la serotonina que está asociada a una potenciación más débil de la noradrenalina. Los compuestos no tienen un componente de actividad basado en la inhibición de la monoaminoxidasa, están desprovistos sustancialmente de efectos secundarios tales como la ulceración estomacal y broncoconstricción y tienen una toxicidad muy baja.

En la Fórmula I, R tiene los significados siguientes: un grupo ciano, un grupo cianometilo, un grupo metoximetilo o un grupo etoximetilo.

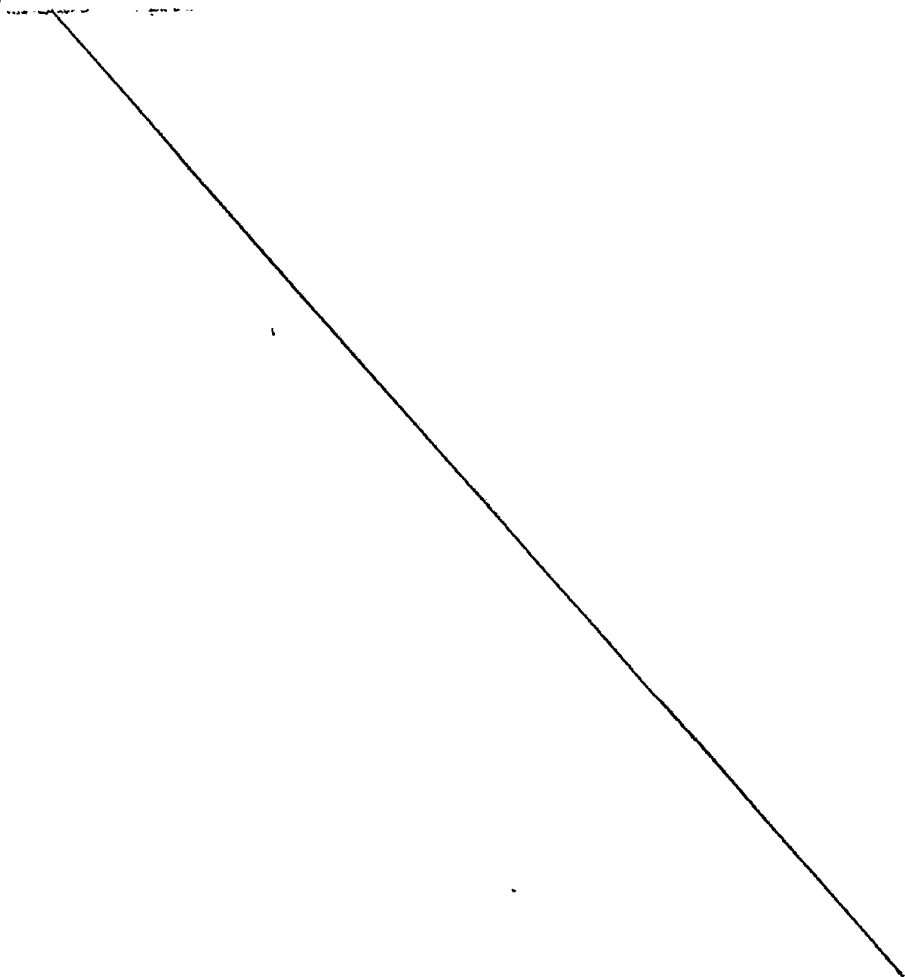
Si bien es sorprendente que se encontró una potenciación muy fuerte de la serotonina para los nuevos compuestos de la presente invención en comparación con compuestos conocidos según la Memoria Descriptiva de la Patente Británica 1.205.665, cuyos compuestos conocidos sólo muestran una acción antidepresiva basada en la potenciación de la noradrenalina y/o la inhibición de la MAO, más sorprendente incluso es la selectividad mediante la cual los compuestos según la invención potencian la serotonina (expresada en bajas relaciones de potenciación de la serotonina, DE_{50} /potenciación de la noradrenalina, DE_{50} (serot./

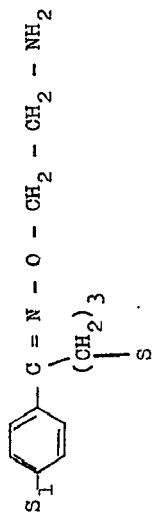


1 noradr.)).

Los compuestos según la invención fueron comparados con los compuestos conocidos muy relacionados estructuralmente. Los resultados de este examen se indican en la tabla siguiente.

5

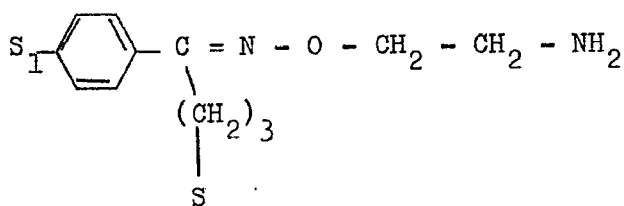




S ₁	Compuesto	pot. de la noradr.	pot. de la serot.	Serot. noradr.	Inhib. de la MAO.	ulcer. estomacal	Broncoconstricción
CF ₃	CN	* 47	8,6	0,18	>215	-	-
CF ₃	CH ₂ CN	* >215	30	0,14	>215	-	-
CF ₃	(CH ₂)OCH ₃	** 107	36	0,3	>215	-	-
CF ₃	(OH ₂)OC ₂ H ₅	*** 43	37	0,85	>215	-	-
CF ₃	C ₂ H ₅	*	32	?	>215	-	+
Cl	H	* 6,2	22	3,5	52	+	-
Cl	CH ₃	* 5,6	12	2,1	>215	+	-
Cl	C ₂ H ₅	* 1,9	14	7,4	>215	+	+

* Sal de HCl;
 ** maleato 1:1;
 *** fumarato 1:1.

POOR QUALITY



S ₁	Compuesto S	pot. de la noradr.	pot. de la serot.	serot. noradr.
CF ₃	CN	* 47	8,6	0,18
CF ₃	CH ₂ CN	* > 215	30	0,14
CF ₃	(CH ₂)OCH ₃	** 107	36	0,3
CF ₃	(CH ₂)OC ₂ H ₅	*** 43	37	0,85
CF ₃	C ₂ H ₅	* ?	32	?
Cl	H	* 6,2	22	3,5
Cl	CH ₃	* 5,6	12	2,1
Cl	C ₂ H ₅	* 1,9	14	7,4

* Sal de HCl;

** maleato 1:1;

*** fumarato 1:1.

**POOR
QUALITY**



Serot. noradr.	Inhib. de la MAO.	ulcer. estomacal	Broncocons- tricción
0,18	>215	-	-
< 0,14	>215	-	-
0,3	>215	-	-
0,85	>215	-	-
?	>215	-	+
3,5	52	+	-
2,1	>215	+	-
7,4	>215	+	+

**POOR
QUALITY**



1 En esta tabla, los números de la DE_{50} indican
valores expresados en mg/kg; con la excepción de la columna
serot./noradr. que establece relaciones de valores de la
5 DE_{50} . Estas relaciones que son entre más pequeñas a mucho
más pequeñas que 1 para los compuestos según la invención,
son indicadoras de la selectividad de los compuestos. Esto
está en fuerte contraste con los números que se encontraron
~~para los compuestos conocidos.~~ Hay que hacer notar que para
el compuesto $S_1 = CF_3$, $S = C_2H_5$, no pudo medirse ningún va
10 lor de la DE_{50} para la potenciación de la noradrenalina.

En realidad, los resultados obtenidos con es-
ta sustancia varían tan considerablemente que no pudo dar-
se, incluso, una estimación del valor de la DE_{50} presumi-
ble.

15 El segundo compuesto conocido ($S_1 = Cl$; $S = H$)
tiene una inhibición significativa de la MAO, al tiempo que
se aprecia que los cuatro compuestos conocidos ocasionan
ulceración estomacal y/o broncoconstricción.

Los datos relacionados en la tabla fueron de-
20 terminados en los ensayos siguientes.

La potenciación de la noradrenalina se deter-
minó en el ensayo de la tetrabenazina. En este ensayo, se
administró por vía oral una cantidad del compuesto a ensa-
yar, a cinco ratones albinos machos. Después de 45 minutos
25 se inyectó por vía subcutánea a los animales 80 mg/kg de
tetrabenazina. Después de otros 45 minutos se determinó el
grado de ptósis y se comparó con la ptósis de animales que
habían recibido tetrabenazina sola. De los resultados se
determinó la DE_{50} .

30 La potenciación de la serotonina se determi-



1 nó en el ensayo del 5-hidroxitriptófano. Para este propósi-
to los compuestos a ensayar fueron administrados por via
oral en una serie de dosis, a ratones albinos machos aisla-
dos (5 ratones por dosis), 1 hora antes de la administra-
5 ción intraperitoneal de 150 mg/kg de dl-5-hidroxitriptófa-
no. 30 minutos después de esta dosis de entrada, los rato-
nes fueron observados individualmente y fueron tomados en
cuenta los siguientes parámetros: agitación estereotípica
de la cabeza, extensión de las patas traseras, temblor, ten-
10 dencia a escapar, lordosis, y pataleo clónico con las patas
delanteras. De los resultados se calculó el valor de la
DE₅₀.

15 El efecto de inhibición de la monoamino-oxi-
dasa (MAO) se determinó en experimentos en los que se admi-
nistró por via oral una cantidad del compuesto a ensayar a
cinco ratones albinos machos. Una hora después se inyectó
a los animales por via subcutánea, clorhidrato de triptami-
na en la cantidad proporción de 250 mg/kg. Esta cantidad
no ocasionó mortalidad en los animales que no habían reci-
20 bido el compuesto en ensayo, pero ocasionó mortalidad en
los animales a quienes se había administrado una sustancia
activa. Dieciocho horas después de la administración del
clorhidrato de triptamina se determinó cuantos animales
tratados habían muerto. De los resultados se determinó la
25 DE₅₀.

Por medio del método de Metyšová, Arzneimi-
ttelforschung 13 - 1039 (1963), se determinó si la adminis-
tración oral de 200 mg de un compuesto a ensayar ocasiona
ulceración estomacal.

30 Por medio del método de Konzett-Rössler,



1 Arch. Exp. Path. Pharmacol 195 71 (1940), se investigó si
un compuesto a ensayar ocasiona broncoconstricción después
de la administración intravenosa de 3 mg. En este método se
expresa la reducción de la función respiratoria como resul-
5 tado de la broncoconstricción, en un volumen de aire aspira-
do más pequeño.

Sobre la base de sus propiedades, los compues-
tos de fórmula I y sus sales son particularmente adecuados
para usar en el tratamiento de pacientes depresivos, en es-
10 pecial para elevar su estado de ánimo.

Esto se aplica en particular a la 5-metoxi-4'-
-trifluorometilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima y sus sa-
les con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como el
maleato 1:1.

15 Este compuesto se ensayó clínicamente en un
número de pacientes muy fuertemente depresivos que habían
sido tratados con anterioridad, sin éxito, con agentes anti-
depresivos disponibles en el comercio. Los pacientes reac-
cionaron particularmente bien con los compuestos según la
20 invención, al tiempo que ocurrió una elevación significati-
va del estado de ánimo.

La cantidad, la frecuencia y la vía por la
que se administran las sustancias según la invención, pue-
de variar para cada paciente individual y también conforme
25 a la naturaleza y gravedad de los trastornos que han de ser
tratados. En general, los adultos recibirán una dosis de
25 a 500 mg por vía oral. Por regla general, es suficiente
una dosis diaria por vía oral de 50 a 200 mg.

Los compuestos se usan preferentemente en
30 forma de píldoras, tabletas, tabletas recubiertas, cápsu-



1 las, polvos, líquidos inyectables y semejantes. Los compues-
tos pueden ser tratados para obtener tales composiciones se-
gún métodos que son conocidos per se.

5 Por consiguiente, la invención se refiere tam-
bién a composiciones que poseen como constituyente activo
un compuesto de fórmula I o una de sus sales con un ácido
farmacéuticamente aceptable, y a métodos para preparar di-
chas composiciones, por ejemplo, mezclando el compuesto ac-
tivo o disolviéndolo en excipientes farmacéuticos sólidos o
10 líquidos.

Como ejemplos de ácidos farmacéuticamente
aceptables con los que los compuestos de fórmula I pueden
formar sales, pueden citarse: ácidos inorgánicos, por ejem-
plo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, y el ácido ní-
15 trico, y ácidos orgánicos tales como el ácido cítrico, áci-
do fumárico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido maleico
y semejantes.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pue-
den ser preparados conforme a métodos conocidos para la pre-
paración de este tipo de compuestos y según métodos análo-
gos a ellos.
20

La invención se refiere también a la prepara-
ción de los compuestos.

Estos pueden ser obtenidos, entre otros méto-
dos, convirtiendo un compuesto de fórmula II con el compues-
to de fórmula III o una de sus sales.
25

En estas fórmulas R tiene el mismo significa-
do que en la fórmula I y R_1 es un átomo de oxígeno, un gru-
po oxima o un grupo alcoholen-dioxi, por ejemplo etilen-
30 dioxi. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un di-



1 solvente inerte, por ejemplo, un alcohol, dioxano, dimetil-
formamida, tetrahidrofurano o una de sus mezclas, a tempera-
turas comprendidas entre la temperatura ambiente y el punto
de ebullición de la mezcla y posiblemente, en presencia de
5 un fijador de ácido, por ejemplo, piridina.

Otro método consiste en una reacción entre un
compuesto de fórmula IV en la que M es un átomo de hidróge-
no o un átomo de un metal alcalino y R tiene el mismo signi-
ficado que en la fórmula I, y un compuesto de fórmula V o
10 una de sus sales, en donde Hal es un átomo de halógeno, pre-
feriblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente
en un disolvente inerte, por ejemplo, alcoholes, éteres o
dimetilformamida. En el caso en que M sea un átomo de hidró-
15 geno, se añade preferiblemente, un captador de ácido, por
ejemplo un alcoholato. Por regla general, la temperatura de
reacción está comprendida entre 0 y 50°C.

Los compuestos pueden ser obtenidos también
haciendo reaccionar con amoníaco un compuesto de fórmula VI
20 en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I
y R₂ es un grupo mesiloxi o un grupo tosiloxi. La reacción
se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte,
por ejemplo un alcohol, habitualmente a temperaturas compren-
didas entre la temperatura ambiente y 150°C.

25 Los compuestos de fórmula VI pueden ser prepa-
rados convirtiendo un compuesto de fórmula IV con óxido de
etileno en etanol y en presencia de un alcoholato, a tempe-
raturas de hasta 60°C. El producto de reacción se convierte
después con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, en un
30 compuesto de fórmula VI, por ejemplo, en un disolvente iner-



1 te, por ejemplo cloruro de metileno.

Otro método de preparación de los compuestos de fórmula I consiste en la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, en cuyas fórmulas n tiene el valor 3 ó 4, Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, M' es un átomo de metal alcalino y R' es un grupo ciano, un grupo metoxi o un grupo etoxi.

10 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y semejantes, a temperaturas comprendidas entre 0 y 70°C. Los compuestos de fórmula I en la que R contiene un átomo de oxígeno, pueden ser obtenidos también convirtiendo un compuesto de fórmula IX con un compuesto de 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 (SO₄)^{1/2} y R'' es un grupo metilo o un grupo etilo.

20 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.

25 Los compuestos de fórmula I en la que R contiene un átomo de oxígeno pueden ser preparados también reduciendo un compuesto de fórmula XI. En esta fórmula, R'' es un grupo metilo o un grupo etilo. La reacción puede ser llevada a cabo con un agente de reducción, por ejemplo, un hidruro metálico, por ejemplo, trimetoxi-hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano y semejantes, a una temperatura comprendida entre

30



1 0 y 25°C.

Los compuestos de fórmula I pueden ser obteni-
dos también hidrolizando un compuesto de fórmula XII, en la
que R₄ es un grupo protector, por ejemplo, un grupo triti-
5 lo. La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente
inerte mezclado con agua, en condiciones ácidas, a una tem-
peratura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

La invención será descrita ahora en mayor de-
talle con referencia a los ejemplos siguientes.

10 EJEMPLO 1

Maleato de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-ami-
noetil)-oxima (1:1)

20,4 milimoles (5,3 g) de 5-metoxi-4'-trifluo-
metilvalerofenona (punto de fusión 43-44°C), 20,5 milimoles
15 (3,1 g) de diclorhidrato de 2-aminooxietilamina y 10 ml de
piridina, fueron calentados a reflujo durante 15 horas en
20 ml de etanol absoluto. Después de evaporar a vacío la pi-
ridina y el etanol, el residuo se disolvió en agua. Esta so-
lución se lavó con éter de petróleo y se añadieron después
20 10 ml de solución de hidróxido sódico al 50%. A continua-
ción se llevaron a cabo tres extracciones con 40 ml de éter.
El extracto etéreo se lavó sucesivamente con 20 ml de solu-
ción de bicarbonato sódico al 5% y 20 ml de agua. Después
de secar con sulfato sódico, la capa etérea se evaporó a va-
25 cío. A continuación se evaporó el tolueno otras tres veces
(para eliminar la piridina) y el aceite obtenido de este mo-
do se disolvió en 15 ml de etanol absoluto. Se añadió a di-
cha solución una cantidad equimolar de ácido maleico y la
solución se calentó entonces hasta que se obtuvo una solu-
30 ción transparente. El etanol se eliminó a vacío después, y



1 el residuo se recristalizó en 10 ml de acetonitrilo a $\pm 5^{\circ}\text{C}$.
Después de filtrar con succión y lavar con acetonitrilo
frio, se secó al aire. El punto de fusión del compuesto del
epígrafe que resultó era 120-121,5 $^{\circ}\text{C}$.

5 EJEMPLO 2

Fumarato de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-O-(2-aminoetil)-oxima (1:1)

10 El compuesto del epígrafe, que tenía un punto
de fusión de 150-150,5 $^{\circ}\text{C}$, se obtuvo de un modo idéntico a
partir de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona, con la di-
ferencia de que se añadió ácido fumárico a la solución en
etanol.

EJEMPLO 3

15 Clorhidrato de 4-ciano-4'-trifluorometilbutirofenona-O-(2-aminoetil)-oxima.

20 5,6 milimoles (1,35 g) de 4-ciano-4'-trifluo-
rometilbutirofenona, 5,6 milimoles (0,84 g) de diclorhidra-
to de 2-aminooxietilamina y 0,8 ml de piridina fueron calen-
tados a reflujo en 20 ml de etanol absoluto durante 2,5 ho-
ras. El tratamiento fué igual al del ejemplo 1. La base li-
bre resultante se disolvió en etanol absoluto y se añadió
una cantidad equivalente de ácido clorhídrico alcóhólico 2N.
El etanol se eliminó después a vacío y el residuo se recrís-
talizó dos veces en etanol/éter (1:5). El punto de fusión
25 del compuesto del epígrafe resultante era 136-136,5 $^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 5-ciano-4'-trifluorometilvalerofenona-O-(2-aminoetil)-oxima.

30 El compuesto del epígrafe, que tenía un punto
de fusión de 142-143,5 $^{\circ}\text{C}$, se obtuvo de un modo idéntico a



1 partir de la 5-ciano-4'-trifluorometilvalerofenona (51-52
2°C).

EJEMPLO 5

5 Clorhidrato de 4-ciano-4'-trifluorometilbutiروفenona-0-(2-
aminoetil)-oxima.

Se disolvieron en 40 ml de ácido acético del
90%, 8,0 milimoles (4,3 g) de 4-ciano-4'-trifluorometilbuti
روفenona-0-(2-tritilaminoetil)-oxima (punto de fusión 87-88
2°C). Después de dejar a temperatura ambiente durante tres
10 días, esta mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a
vacío, después de lo cual el residuo se disolvió en 50 ml
de éter. La solución resultante se extrajo con 40 ml de áci
do clorhídrico 0,2 N y este extracto se extrajo con 50 y 25
ml de cloruro de metileno, respectivamente, después de alca
15 linizar con 10 ml de solución de hidróxido sódico 2N. La so
lución resultante se secó (sulfato sódico) y se evaporó a
vacío. El residuo se disolvió en 80 ml de etanol absoluto y
se acidificó con una cantidad equivalente de ácido clorhí
drico alcohólico 2N. Después de evaporar el etanol, se lle
20 varon a cabo dos recristalizaciones en etanol/éter (1:5).
Punto de fusión 136-136,5°C.

EJEMPLO 6

Maleato de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-ami
noetil)-oxima (1:1).

25 5,0 milimoles de 5-metoxi-4'-trifluorometilva
lerofenona-oxima (punto de fusión 41,5 - 42,5°C), 5,2 mili
moles (0,60 g) de clorhidrato de 2-cloro-etilamina y 0,7 g
de KOH en polvo, se añadieron en este orden y mientras se
agitaba a 10°C, a 12,5 ml de dimetilformamida (DMF). Des
30 pués de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se el



1 minó la DMF a vacío, se recogió en agua el residuo y des-
pués se añadió ácido clorhídrico 2N hasta pH = 3. La oxima
restante se separó por medio de éter, después de lo cual se
añadieron 15 ml de solución de hidróxido sódico 2N. Se lle-
5 varon a cabo tres extracciones con éter. Las capas etéreas
recogidas fueron lavadas con una solución de bicarbonato
sódico al 5% y se secó con sulfato sódico. Después de eli-
minar el éter a vacío, se disolvió el residuo en etanol ab-
soluta al que se había añadido una cantidad equimolar de
10 ácido maleico. Se calentó hasta que se obtuvo una solución
transparente, después de lo cual se eliminó a vacío el eta-
nol. El residuo se cristalizó en acetonitrilo. El compues-
to del epígrafe resultante tenía un punto de fusión de 120-
121,5°C.

15 EJEMPLO 7

Maleato de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-O-(2-ami-
noetil)-oxima (1:1)

a) 26 milimoles (1,15 g) de óxido de etileno
fueron introducidos en una suspensión de 15,5 milimoles
20 (4,3 g) de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-oxima
(punto de fusión 41,5 - 43,5°C) en 25 ml de etanol absolu-
to en el que se habían disuelto primeramente 0,03 g de Li,
mientras se agitaba a 55°C y por medio de una corriente de
nitrógeno. Después se continuó agitando durante otra hora
25 a 60°C. Una vez añadidos 0,3 ml de ácido acético, se desti-
ló el etanol a vacío y el residuo se purificó cromatográfi-
camente sobre gel de sílice con CH₂Cl₂ como eluyente. Des-
pués de evaporar el disolvente, se obtuvo la O-(2-hidroxi-
etoxi)-oxima en forma de un aceite.

30 b) Se añadieron 2,23 ml de trietilamina a



1 una solución de 11 milimoles (3,6 g) del compuesto anterior
en 60 ml de cloruro de metileno, mientras se agitaba a una
temperatura comprendida entre -5°C y 0°C , y después se añadi-
5ieron gota a gota 12 milimoles (0,9 ml) de cloruro de mesilo,
en 20 minutos aproximadamente. Se continuó agitando a
 0°C durante otros 30 minutos, y después se lavó la mezcla
sucesivamente con agua helada (4 veces), con una solución
de bicarbonato sódico al 5% a 0°C (1 vez) y con una solu-
10 ción saturada de NaCl a 0°C (2 veces). Después de secar sobre
sulfato sódico a 5°C , se destiló a vacío el CH_2Cl_2 a
una temperatura del baño de 40 a 60°C . De este modo se obtuvo
la 0-(2-mesiloxi-etil)-oxima.

c) Una mezcla de 8 milimoles (3,2 g) del compuesto anterior en 30 ml de metanol que contenía 233 milimoles (4,0 g) de NH_3 , se mantuvo a 100°C en un autoclave durante 16 horas. Después de enfriar se eliminó a vacío el metanol, se agitó el residuo con 50 ml de solución de hidróxido sódico 2N y se extrajo con éter. La capa etérea se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 5%. Después de secar sobre sulfato sódico y destilar el éter a vacío, se disolvió en etanol absoluto al que se había añadido una cantidad equimolar de ácido maleico. El etanol se evaporó a vacío y el residuo se recogió con acetonitrilo en el que cristalizó el compuesto del epígrafe.

25 EJEMPLO 8

Fumarato de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima (1:1)

30 Se calentaron a reflujo en 10 ml de metanol, durante 4 horas, 7 milimoles (2,2 g) de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-etilen-cetal y 7 milimoles (1,0 g) de



1 diclorhidrato de 2-aminooxietilamina. Después de evaporar
el metanol a vacío, se disolvió el residuo en agua y se la-
vó dos veces con éter. Entonces se añadieron 3 ml de solu-
5 ción de hidróxido sódico al 50% y se llevaron a cabo tres
extracciones con CH_2Cl_2 . Este extracto se lavó con solución
de bicarbonato sódico al 5% (1 vez) y agua (1 vez). La solu-
ción se secó después sobre sulfato sódico y el CH_2Cl_2 se se-
paró por destilación a vacío. El residuo se recogió en eta-
10 nol absoluto y se acidificó con una cantidad equimolar de
ácido fumárico. El compuesto del epígrafe cristalizó de la
solución. Punto de fusión 150-150,5°C.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 5-ciano-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-
aminoetil)-oxima.

15 Se disolvieron en 50 ml de agua, 10 milimoles
(4,3 g) de maleato de 5-cloro-4'-trifluorometilvalerofenona
-0-(2-aminoetil)-oxima (1:1) (punto de fusión 121,5-122,5°C).
Se añadieron 5 ml de solución de hidróxido sódico al 50% a
0°C. Después fueron llevadas a cabo tres extracciones con
20 25 ml de CH_2Cl_2 y este extracto se lavó con solución de bi-
carbonato sódico al 5% (1 vez) y agua (1 vez). La solución
se secó después sobre sulfato sódico y se destiló a vacío
el CH_2Cl_2 . El residuo se disolvió en 10 ml de dimetilsulfó-
xido (DMSO) y después se añadieron 25 milimoles (1,2 g) de
25 cianuro sódico. La suspensión se calentó a una temperatura
de 50 a 70°C durante 3 horas, y luego se enfrió a tempera-
tura ambiente. Después se diluyó con 100 ml de solución de
hidróxido sódico 0,5 N y se llevaron a cabo tres extraccio-
30 nes con 40 ml de éter. El extracto etéreo se lavó con agua
(1 vez), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a vacío.



1 El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sí-
lice con etanol/amoniaco (95:5) como eluyente. Después de
evaporar los disolventes, el residuo se disolvió en etanol
absoluto y se acidificó con ácido clorhídrico etanólico.
5 Después de cristalizar en etanol/éter (1:3) se obtuvo el com-
puesto del epígrafe, que tenía un punto de fusión de 142-
143,5°C.

EJEMPLO 10

10 Fumarato de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-ami-
noetil)-oxima (1:1).

Se añadieron 12 milimoles (5,1 g) de maleato
de 5-cloro-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-
oxima (1:1) (punto de fusión 121,5-122,5°C), a una solución
de 240 miliatomo - gramos (5,5 g) de sodio en 100 ml de eta
15 nol absoluto. La mezcla se calentó a 70°C durante 8 horas,
seguido por neutralización a 0°C con ácido clorhídrico al-
cohólico, y se separó por filtración el cloruro sódico. Se
separó por destilación a vacío el alcohol y el residuo se
disolvió en agua. Se añadieron a esta solución 5 ml de solu
20 ción de hidróxido sódico al 50%, y a continuación se lleva-
ron a cabo tres extracciones con 40 ml de éter. El extracto
etéreo se lavó con solución de bicarbonato sódico al 5% (1
vez) y con agua (1 vez), seguido por desecación sobre sulfa
25 to sódico. El éter se separó por destilación a vacío y el
residuo se disolvió en etanol absoluto. La solución se aci-
dificó con una cantidad equimolar de ácido fumárico. El com-
puesto del epígrafe cristalizó de la solución. Punto de fu-
sión 105-105,5°C.

EJEMPLO 11

30 Fumarato de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-ami-



12

1 noetil)-oxima (1:1)

Se añadieron 24,7 milimoles (1,00 ml) de metanol y 3 ml de tetrahidrofurano (THF), a 7,8 milimoles (0,3 g) de LiAlH_4 en 10 ml de THF, mientras se agitaba y enfriaba en agua helada durante 3 minutos. Luego se añadió una solución de 1,15 milimoles de 5-etoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(cianometil)-oxima, mientras se agitaba y enfriaba durante 10 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción a 5°C durante otras 3 horas, se descompuso con 1,0 ml de agua. Los hidróxidos formados fueron filtrados con succión, se lavaron con cloroformo y el filtrado se evaporó hasta sequedad a vacío. La base resultante se disolvió en etanol absoluto y se añadió una cantidad equimolar de ácido fumárico. La mezcla se calentó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se eliminó el disolvente, y el residuo se recogió en etanol/acetonitrilo 1:1. Cristalizó el compuesto del epígrafe. Punto de fusión 150-150,5 °C.

15 EJEMPLO 12

20 TABLETA

50 mg de maleato de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-0-(2-aminoetil)-oxima (1:1).

335 mg de lactosa.

60 mg de almidón de patata.

25 25 mg de talco.

5 mg de estearato magnésico.

5 mg de gelatina.

EJEMPLO 13

SUPOSITORIO

30 50 mg de maleato de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-



1 O-(2-aminoetil)-oxima (1:1).

1500 mg de masa de supositorios.

EJEMPLO 14

LIQUIDO INYECTABLE

5 25 g de maleato de 5-metoxi-4'-trifluorometilvalerofenona-O-(2-aminoetil)-oxima (1:1).

1,80 g de p-hidroxibenzoato de metilo.

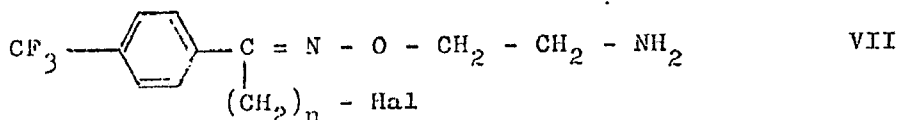
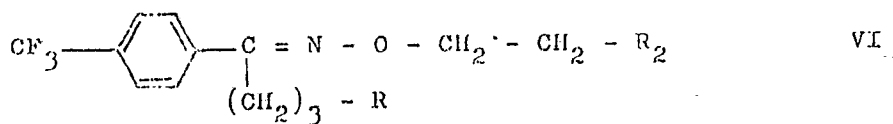
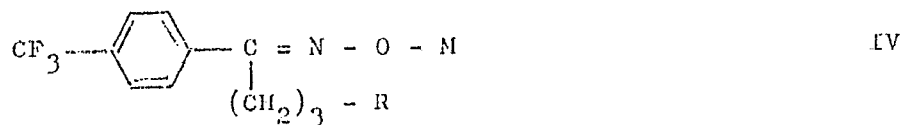
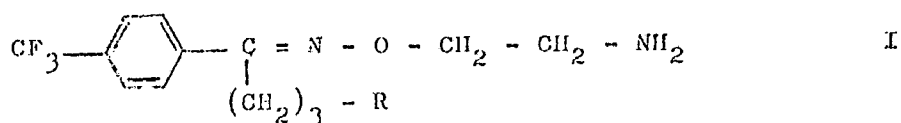
0,20 g de o-hidroxibenzoato de propilo.

9,0 g de cloruro sódico.

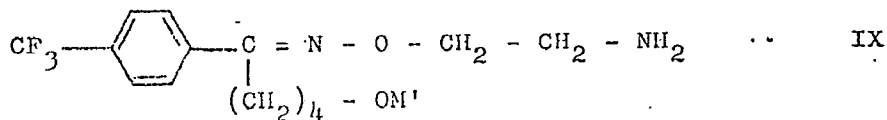
10 4,0 g de monooleato de poli(oxietileno)₂₀ sorbitán.

Agua hasta 1000 ml.

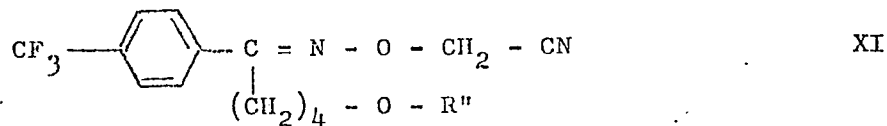
FORMULAS I a XII



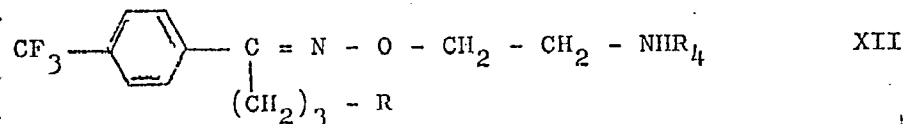
1



5



10



REIVINDICACIONES

15

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:

20

1ª.- Un método de preparación de nuevos compuestos de oxima-éter de fórmula I y de sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula R es un grupo ciano, un grupo cianometilo, un grupo metoximetilo o un grupo etoximetilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y R₁ es un átomo de oxígeno, un grupo oxima o un grupo alcoholen-dioxi, con el compuesto de fórmula III o una de sus sales.

25

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracte-

30


1 terizado porque se hace reaccionar un compuesto de 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 un metal alcali-
5 no, con un compuesto de fórmula V o una de sus sales, en cu-
ya fórmula Hal es un átomo de halógeno.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, carac-
terizado porque se hace reaccionar con amoníaco un compues-
to de fórmula VI, en la que R tiene el mismo significado
que en la fórmula I y R₂ es un grupo mesiloxi o un grupo to-
10 siloxi.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, carac-
terizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula
VII, en la que n tiene el valor 3 ó 4, y Hal es un átomo de
15 un átomo de metal alcalino y r' es un grupo ciano, un grupo
metoxi o un grupo etoxi.

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, carac-
terizado porque se preparan compuestos de fórmula I en la
que R contiene un átomo de oxígeno, haciendo reaccionar un
20 compuesto de fórmula IX en la que M' es un átomo de un me-
tal alcalino, con un compuesto de fórmula X en la que R₃ es
un átomo de halógeno o el grupo (SO₄)_{1/2} y R'' es un grupo
metilo o un grupo etilo.

6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, carac-
terizado porque los compuestos de fórmula I, en donde R con-
tiene un átomo de oxígeno, se preparan reduciendo un com-
25 puesto de fórmula XI, en donde R'' es un grupo metilo o un
grupo etilo.

7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, carac-
terizado porque se hidroliza un compuesto de fórmula XII en

1

la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I y R_4 es un grupo protector.

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

5

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

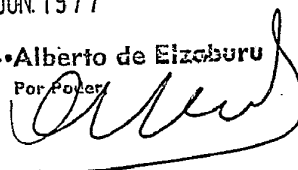
Esta Memoria consta de VEINTICUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01. JUN. 1977

10

P. A. Alberto de Eizoburu

Por Poder



15

20

25

30

VAL



1/2