



ESPAÑA



ES  
11  
21  
22

NUMERO	446529
FECHA DE PRESENTACION	24.3.76

AI

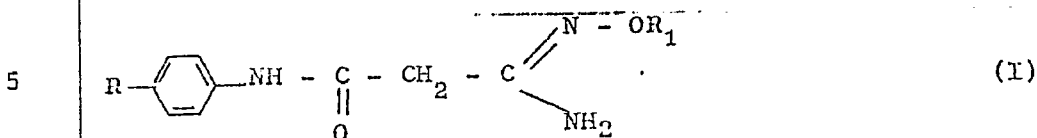
P.- 62.551  
E.4374-RC/JPK/FL

PATENTE DE INVENCION

<b>60</b> PRIORIDADES:		
<b>61</b> NUMERO	<b>62</b> FECHA	<b>63</b> PAIS
75/09263 76/05098	25.3.75 24.2.76	Francia Francia
<b>67</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>61</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D // A61K	
<b>64</b> TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS ACETAMIDOXIMAS"		
<b>71</b> SOLICITANTE (ES)		
DELALANDE S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
32, rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE, Francia		
<b>72</b> INVENTOR (ES)		
Claude Fauran, Guy Bourgerly y Claude Gouret		
<b>73</b> TITULAR (ES)		
<b>74</b> REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevas acetamidoximas que responden a la fórmula general (I)

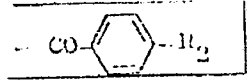


en la que

- R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y

- R<sub>1</sub> representa:

. o bien un átomo de hidrógeno,

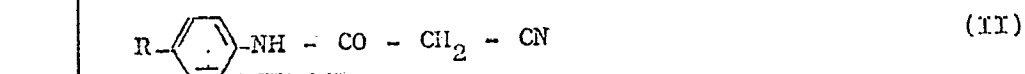
15 . o bien un grupo benzóilo de fórmula: 

en la que R<sub>2</sub> indica un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo nitro, un grupo alcoxi que contiene como máximo 3 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo,

. o bien un grupo carbamóilo de fórmula: - CONH - R<sub>3</sub>,

20 donde R<sub>3</sub> representa un grupo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo que contiene como máximo 6 átomos de carbono, o un núcleo fenilo.

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar una ciano-2-acetanilida de fórmula general (II):



en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con hidroxilamina; y hacer reaccionar después, eventual-

30.



mente, con los productos así obtenidos, un compuesto elegido entre:

- los cloruros de ácido de fórmula (III):



5

en la que  $\text{R}_2$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y

- los isocianatos de fórmula (IV):

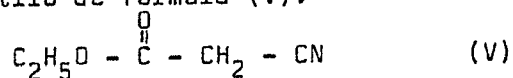


10

en la que  $\text{R}_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (II), que son conocidos per se todos ellos, se obtienen por acción de cianoacetato de etilo de fórmula (V):

15



con una anilina de fórmula (VI)



20

en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

Las preparaciones siguientes se dan a modo de ejemplos para ilustrar la invención.

Ejemplo 1: Anilino-carbamoil-2-acetamidoxima

25

Número de código 76.0041

A una disolución de 11,5 g de sodio en  $300 \text{ cm}^3$  de metanol se le añade una disolución de 34,8 g (0,5 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml de metanol. Se dejan en contacto durante 15 minutos y después se filtra el cloruro de sodio. Al filtrado se le añaden

30



64 g (0,4 moles) de ciano-2-acetanilida, se somete a reflujo durante 8 horas, y después se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo obtenido en 600 ml de etanol de 96°.

- . Punto de fusión: 175°C
- . Rendimiento: 52%
- . Fórmula empírica:  $C_9H_{11}N_3O_2$
- . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %	55,95	5,74	21,75
Encontrado, %	55,80	5,87	21,70

Ejemplo 2: p-anisidocarbamoil-2-acetamidoxima

Número de código 74.0285

A una disolución de 62,6 g de sodio en 1700 ml de metanol se le añade una disolución de 189 g (2,72 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 550 ml de metanol. Se dejan en contacto durante 15 minutos y se filtra. Al filtrado se le añaden 417 g (2,18 moles) de ciano-2-metoxi-4'-acetanilida, se someten a réflujo durante 7 horas, se filtra y se recristaliza en etanol el producto obtenido.

- . Punto de fusión: 191°C
- . Rendimiento: 70%
- . Fórmula empírica:  $C_{10}H_{13}N_3O_3$
- . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %	53,80	5,87	18,83
Encontrado, %	53,78	5,84	19,09

24 MAR



Ejemplo 3: p-anisidocarbamoil-2-O-anilinoacetamidoxima

Número de código 74.0431

5 A una disolución de 66,9 g (0,3 moles) de para-anisidocarbamoil-2-acetamidoxima preparada como en el ejemplo 2, en 300 ml de cloroformo, se le añade una disolución de 35,7 g (0,3 moles) de isocianato de fenilo en 300 ml de cloroformo. Se dejan 2 horas a 20°C, se someten a reflujo 3 horas, y después se evapora el disolvente. El residuo se recristaliza en 1000 ml de etanol de 96°.

- . Punto de fusión: 187°C
- . Rendimiento: 78%
- . Fórmula empírica:  $C_{17}H_{18}N_4O_4$
- . Análisis elemental:

15

	C	H	N
Calculado, %	59,64	5,30	16,37
Encontrado, %	59,93	5,31	16,18

20

Ejemplo 4: p-anisidocarbamoil-2-O-benzoilacetamidoxima

Número de código 76.0086

25 A una disolución de 15 g (0,0675 moles) de para anisido-carbamoil-2-acetamidoxima preparada en el ejemplo 2, y 6,8 g (0,0675 moles) de trietilamina en 100 ml de benceno, se le añade una disolución de 9,5 g (0,0675 moles) de cloruro de benzóilo en 100 ml de benceno, y se somete a reflujo 3,5 horas. Después se filtra, se lava el precipitado con 500 ml de agua caliente, y se recristaliza en 400 ml de etanol de 96°.

30

- . Punto de fusión: 190°C



. Rendimiento: 67%

. Fórmula empírica:  $C_{17}H_{17}N_3O_4$

. Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado, %	62,37	5,24	12,84
Encontrado, %	62,18	5,32	13,10

10

Las acetamidoximas de fórmula (I) indicadas en la tabla I que sigue se han preparado según un método operatorio análogo a los descritos anteriormente.

15

20

25

30

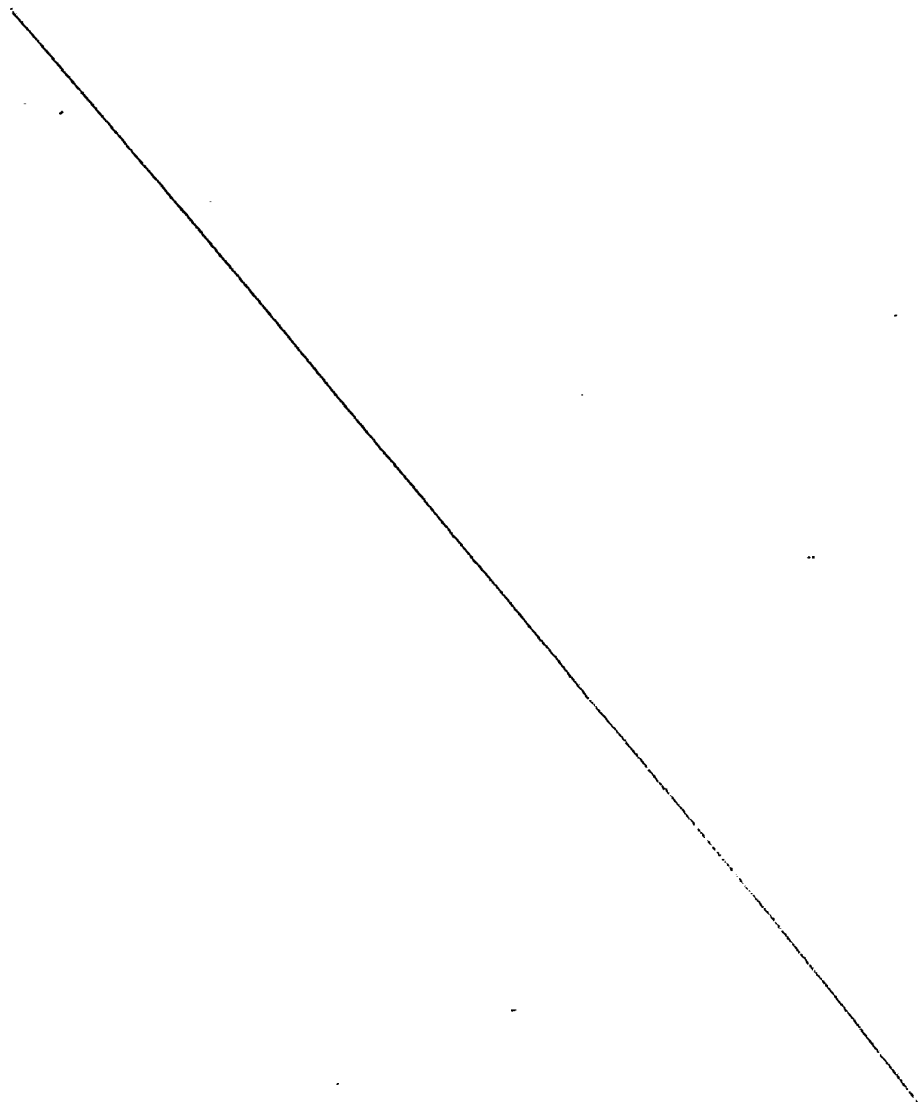
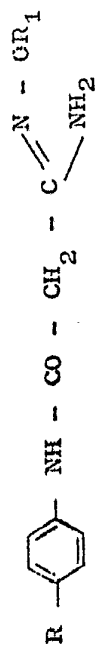






TABLA I



Número de Código	R	R <sub>1</sub>	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión, °C	Rendimiento (%)
74.0016	Cl	H	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> Cl N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	227,65	171	29
76.0090	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	207,2	180	54
74.0358	CH <sub>3</sub> O	CO - HN - CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	280,28	155	58
74.0449	CH <sub>3</sub> O	CO - NH - C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	308,33	150	38
74.0315	CH <sub>3</sub> O	CO - NH - 	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	348,39	180	42
76.0094	CH <sub>3</sub>	CO - NH - 	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	326,35	205	60
76.0043	H	CO - NH - CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	250,25	150	47

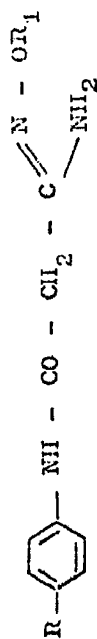


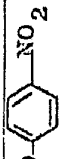
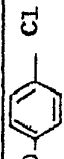

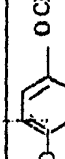

ANÁLISIS ELEMENTAL

Número de Código	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C	H	N	C	H	N
74.0016	47,48	4,43	18,46	47,26	4,39	18,29
76.0090	57,96	6,32	20,28	57,99	6,24	20,34
74.0358	51,42	5,75	19,99	51,51	5,60	19,85
74.0449	54,53	6,54	18,17	54,62	6,54	17,96
74.0315	58,60	6,94	16,08	58,72	6,89	15,99
76.0094	62,56	5,56	17,17	62,34	5,72	16,96
76.0043	52,79	5,64	22,39	52,77	5,58	22,38



TABLA I (Continuación)



Número de Código	R	R <sub>1</sub>	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
74.0337	CH <sub>3</sub> O	- CO -  - NO <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	372,33	224	81
74.0368	CH <sub>3</sub> O	- CO -  - Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	361,78	218	60
76.0093	CH <sub>3</sub>	- CO - 	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	311,33	188	77
76.0087	CH <sub>3</sub> O	- CO -  - OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	357,36	200	70
76.0112	CH <sub>3</sub> O	- CO -  - CF <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	395,33	230	59



ANALISIS ELEMENTAL

Número de Código	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C	H	N	C	H	N
74.0337	54,84	4,33	15,05	54,90	4,30	14,98
74.0368	56,44	4,46	11,62	56,36	4,65	11,83
76.0093	65,58	5,50	13,50	65,63	5,75	13,21
76.0087	60,49	5,36	11,76	60,37	5,42	11,96
76.0112	54,68	7,61	10,63	54,47	7,61	10,95



Los compuestos de fórmula (I) se han estudiado en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades sicotropas.

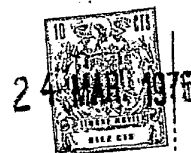
En efecto, administrados preventivamente por vía oral a ratones, son capaces de oponerse a la ptosis provocada por inyección intravenosa de reserpina.

Como ejemplos, en la tabla II que sigue se indican las dosis eficaces 50 de algunos compuestos de fórmula (I), y, como comparación, la dosis eficaz 50 de la imipramina, compuesto muy conocido por sus propiedades psicotropas.

Tabla II

Número de código del compuesto ensayado.	dosis eficaz 50 (mg/kg/p.o)
74.0285	10,0
74.0337	1,0
74.0358	4,5
74.0431	1,0
74.0449	3,0
76.0041	5,5
76.0086	5,5
Imipramina	9,0

Por otro lado, los compuestos de fórmula (I) son poco tóxicos, ya que no se observa ningún caso de mortalidad consecutivo a la administración oral, a ratones, de 2000 mg/Kg de estos compuestos. De ello se deduce que, para los compuestos según la invención, el margen entre las dosis farmacológicamente activas citadas antes y las dosis



letales es suficiente para permitir su aplicación en terapéutica.

Se advertirá que la dosis letal 50 de la imipramina es, en las mismas condiciones, igual a 550 mg/kg/p.o.

De lo que antecede se deduce que los compuestos según la invención presentan un índice terapéutico comprendido entre los valores (> 200) y (> 2000), mientras que el índice terapéutico de la imipramina no es más que de 60.

Esto muestra la superioridad innegable de los compuestos según la invención sobre la imipramina.

Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de los problemas psíquicos.

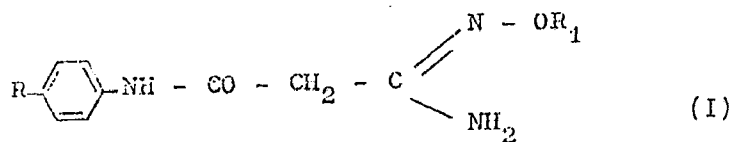
Se deben administrar por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, que contienen de 50 a 300 mg de principio activo (1 a 6 por día), en forma de disolución que contiene de 0,5 a 5% de principio activo (20 a 60 gotas, 1 a 3 veces al día), 6 por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 10 a 150 mg/kg de principio activo (1 a 3 por día).

#### 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 procedimiento de preparación de nuevas acetamidoximas que responden a la fórmula

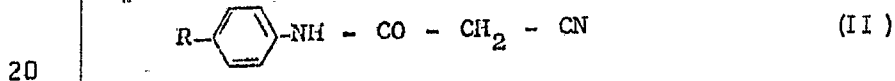
24 MAR



5 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y  $\text{R}_1$  representa: o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo benzilo de fórmula:  $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_2$  don-

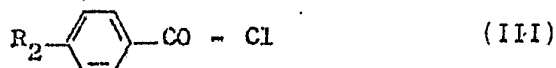
10 de  $\text{R}_2$  indica un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo nitro, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, o bien un grupo carbamilo de fórmula:  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_3$ , donde  $\text{R}_3$  representa un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

15 un grupo cicloalcoholo que contiene como máximo 6 átomos de carbono, o un núcleo fenilo, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una ciano-2-acetanilida de fórmula (II):



en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con hidroxilamina, y después, eventualmente, hacer reaccionar, con los productos así obtenidos, un compuesto

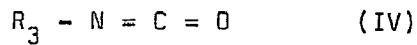

25 elegido entre: los cloruros de ácidos de fórmula (III)



en la que  $\text{R}_2$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I), y los isocianatos de fórmula (IV):

30

20 ABR 1976



en la que  $R_3$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

5

2ª.- Un procedimiento de preparación de nuevas acetamidoximas.

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

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

10

Madrid,

20 ABR. 1976

P.A.

Alberto de Lizasoain  
Por Poder.

