

20 JUL. 1978

ES

NUMERO

466887

A2

FECHA DE PRESENTACION

10 febrero 1.978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PMS
31 NUMERO			
06298		15.2.1977	Inglaterra
16705		21.4.1977	"
37 FECHA DE PUBLICIDAD		38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
		C07C//A61K	
34 TITULO DE LA INVENCIÓN			
MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 455.294 por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA FENILAMIDINA SUSTITUIDA.			
71 SOLICITANTE (S)			
LABORATOIRE L. LAFON.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
1 rue Georges Médéric - 94701 MAISONS ALFORT - Francia.			
72 INVENTOR (ES)			
Louis Lafon, de nacionalidad francesa.			
73 TITULAR (ES)			
El mismo solicitante.			
74 REPRESENTANTE			
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.			

1

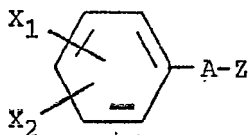
Esta solicitud se refiere a nuevos derivados de fe-
nil-amidinas útiles en terapéutica.

5

Según la patente principal n° 455.294, por "UN PRO-
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA FENILAMIDINA SUSTITUIDA",
se han considerado como productos nuevos, útiles principal-
mente en terapéutica, los compuestos seleccionados entre el
grupo formado por:

10

i) las fenilamidinas sustituidas de fórmula general:



donde

15

A representa el grupo -CH₂-, -CHOH-, -CH₂O-, -CH₂S-,
-CH₂NH-, -OCH₂-, -SCH₂-, -NH-, -NHCOCH₂-, -CH₂NHCH₂-
o -NHCH₂-;

20

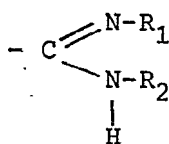
X₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de haló-
geno (preferiblemente Cl y F), un grupo alquilo C₁-C₄
(preferiblemente CH₃) o un grupo alcoxi C₁-C₄ (prefe-
riblemente OCH₃ y OC₂H₅);

25

X₂ representa un átomo de halógeno (preferiblemente Cl
y F), un grupo alquilo C₁-C₄ (preferiblemente CH₃)
o un grupo alcoxi C₁-C₄ (preferiblemente OCH₃ y
OC₂H₅);

30

Z representa el grupo 2-pirimidinilo y el grupo



(donde R₁ es H; R₂ es H, OH o CH₂CO₂C₂H₅ Y R₁ Y R₂
unidos pueden formar un grupo seleccionado entre

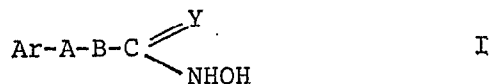
1

-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -N=N-) y

ii) sus sales de adición.

Según esta solicitud de adición, se proponen como productos nuevos útiles en terapéutica los compuestos que responden a la fórmula general

5



donde

10

Ar representa un grupo arilo (principalmente un grupo α -naftilo, β -naftilo o fenilo) que puede estar sustituido con uno o varios grupos acilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, metilendioxi, halógeno, CF₃, NH₂ o NO₂;

15

A representa el grupo -CH₂-, -CHOH-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂NH-, -OCH₂-, -SCH₂-, -NH-, -NHCOCH₂-, -CH₂NHCH₂- o -NHCH₂-;

Y representa O o NH;

B representa un enlace sencillo y, cuando A es CH₂S, puede representar un grupo -CH₂- o -CH(CH₃)-;

20

y sus sales.

Por "sales", se entiende aquí:

(i) las sales de adición de ácidos obtenidas a partir de ácidos minerales y orgánicos cuando Y es NH y

(ii) las sales metálicas cuando Y es O.

25

Por átomos de halógeno, se entienden aquí los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, siendo los halógenos preferidos F, Cl y Br.

30

En la Tabla I dada a continuación se ha consignado de forma en absoluto limitativa, un cierto número de compuestos de la invención.

1

5

10

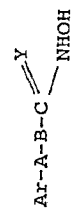
15

20

25

30

TABLA I



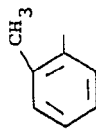

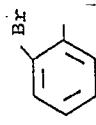
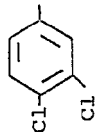

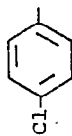
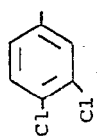
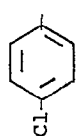
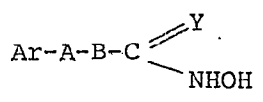
Ejemplo	Número de clave	Ar	A	B	Y	Punto de fusión
1 (a)	CRL 40514		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	162°C (b)
2 (a)	CRL 40527		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	155-160°C (b)
3	CRL 40531		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	184°C
4 (a)	CRL 40522		NHCO	enlace sencillo	NH	195°C (b)
5	CRL 40410 A		CH ₂ S	CH ₂	NH	76°C (c)
6	CRL 40411 A		CH ₂ S	CH ₂	O	130°C
7	CRL 40465 A		CH ₂ S	CH ₂	O	75-76°C
8	CRL 40466 A		CH ₂ S	CH(CH ₃)	O	104-105°C

TABLA I



1
5
10
15
20
25
30

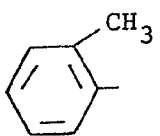
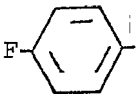
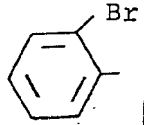
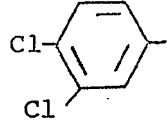
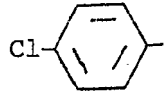
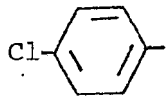
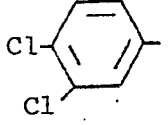
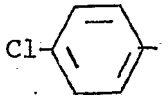
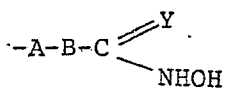

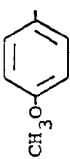
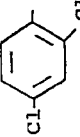
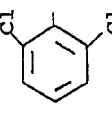
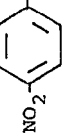
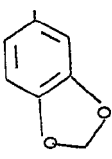
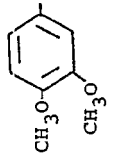
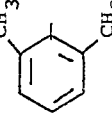
<u>Ejemplo</u>	<u>Número de clave</u>	<u>Ar</u>	<u>A</u>	
1 (a)	CRL 40514		NHCH ₂	enlace
2 (a)	CRL 40527		NHCH ₂	enlace
3	CRL 40531		NHCH ₂	enlace
4 (a)	CRL 40522		NHCO	enlace
5	CRL 40410 A		CH ₂ S	CH ₂
6	CRL 40411 A		CH ₂ S	CH ₂
7	CRL 40465 A		CH ₂ S	CH ₂
8	CRL 40466 A		CH ₂ S	CH(CH ₃)

TABLA I



<u>A</u>	<u>B</u>	<u>Y</u>	<u>Punto de fusión</u>
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	162°C (b)
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	155-160°C (b)
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	184°C
NHCO	enlace sencillo	NH	195°C (b)
CH ₂ S	CH ₂	NH	76°C (c)
CH ₂ S	CH ₂	O	130°C
CH ₂ S	CH ₂	O	75-76°C
CH ₂ S	CH(CH ₃)	O	104-105°C

TABLA I (continuación)

Ejemplo	Número de clave	Ar	A	B	Y	Punto de fusión
9	CRL 40475 A	α -naftilo	CH ₂ S	CH ₂	0	129-130°C
10	CRL 40511 A		CH ₂ S	CH ₂	0	115-116°C
11	CRL 40498 A		CH ₂ S	CH ₂	0	107°C
12	CRL 40515 A		CH ₂ S	CH ₂	0	116°C
13	CRL 40516 A		CH ₂ S	CH ₂	0	124°C
14	CRL 40539 A		CH ₂ S	CH ₂	0	118-119°C
15	CRL 40538 A		CH ₂ S	CH ₂	0	127-128°C
16	CRL 40564 A		CH ₂ S	CH ₂	0	78°C
17 (a)	CRL 40492		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	184°C (b)

1

5

10

15

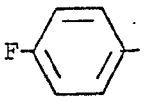
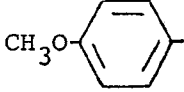
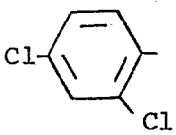
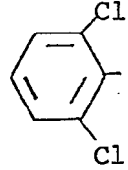
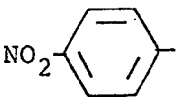
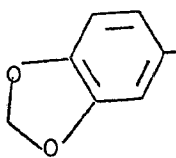
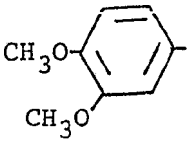
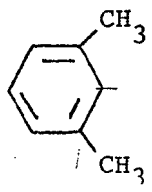
20

25

30

TABLA I (continuación)

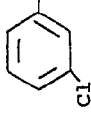
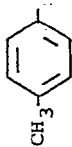
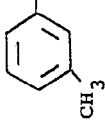
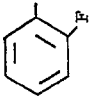

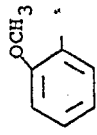
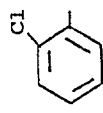
1
5
10
15
20
25
30

<u>Ejemplo</u>	<u>Número de clave</u>	<u>Ar</u>	<u>A</u>	
9	CRL 40475 A	α -naftilo	CH ₂ S	CH ₂
10	CRL 40511 A		CH ₂ S	CH ₂
11	CRL 40498 A		CH ₂ S	CH ₂
12	CRL 40515 A		CH ₂ S	CH ₂
13	CRL 40516 A		CH ₂ S	CH ₂
14	CRL 40539 A		CH ₂ S	CH ₂
15	CRL 40538 A		CH ₂ S	CH ₂
16	CRL 40564 A		CH ₂ S	CH ₂
17 (a)	CRL 40492		NHCH ₂	enlace

LA I (continuación)

<u>A</u>	<u>B</u>	<u>Y</u>	<u>Punto de fusión</u>
CH ₂ S	CH ₂	O	129-130°C
CH ₂ S	CH ₂	O	115-116°C
CH ₂ S	CH ₂	O	107°C
CH ₂ S	CH ₂	O	116°C
CH ₂ S	1. CH ₂	O	124°C
CH ₂ S	CH ₂	O	118-119°C
CH ₂ S	CH ₂	O	127-128°C
CH ₂ S	CH ₂	O	78°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	184°C (b)

TABLA I (continuación)

Ejemplo	Número de clave	Ar	A	B	Y	Punto de fusión
18 (a)	CRL 40427		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	134°C
19 (d)	CRL 40457		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	172°C
20 (d)	CRL 40477		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	150°C
21 (a)	CRL 40478		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	170°C
22 (d)	CRL 40482		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	154°C
23 (d)	CRL 40473		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	23°C
24 (a)	CRL 40487		NHCH ₂	enlace sencillo	NH	178°C

(a) Clorhidrato

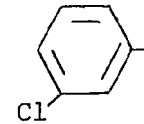
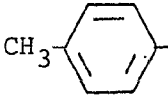
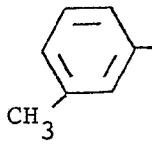
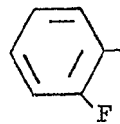
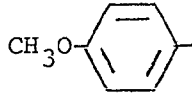
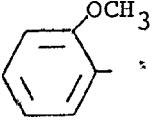
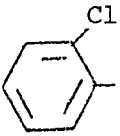
(b) Con descomposición

(c) El clorhidrato correspondiente funde a 174-176°C con descomposición

(d) Diclорhidrato.

1
5
10
15
20
25
30

TABLA I (continuaci

<u>Ejemplo</u>	<u>Número de clave</u>	<u>Ar -</u>	<u>A</u>	
18 (a)	CRL 40427		NHCH ₂	enlace
19 (d)	CRL 40457		NHCH ₂	enlace
20 (d)	CRL 40477		NHCH ₂	enlace
21 (a)	CRL 40478		NHCH ₂	enlace
22 (d)	CRL 40482		NHCH ₂	enlace
23 (d)	CRL 40473		NHCH ₂	enlace
24 (a)	CRL 40487		NHCH ₂	enlace

- (a) Clorhidrato
- (b) Con descomposición
- (c) El clorhidrato correspondiente funde a 174-176°C con descomposición
- (d) Diclorhidrato.

TABLA I (continuación)

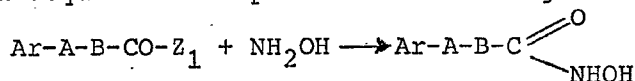
<u>A</u>	<u>B</u>	<u>Y</u>	<u>Punto de fusión</u>
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	134°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	172°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	150°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	170°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	154°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	23°C
NHCH ₂	enlace sencillo	NH	178°C

76°C con descomposición

1

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por un método conocido. Los métodos preconizados son los descritos en la patente principal. Así, los derivados del tipo "ácido hidroxámico" (Y = O) pueden prepararse por el método I que

5

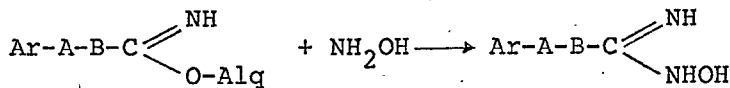
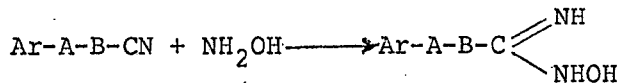


(donde Ar, A y B son los definidos anteriormente y Z₁ representa Cl, Br, CH₃O, C₂H₅O, n-C₃H₇O o i-C₃H₇O).

10

Los derivados del tipo "amidoxima" (Y = NH) pueden prepararse por el método II o el método III que consisten respectivamente en hacer reaccionar un derivado ciano o un derivado imino-alquil-éter con hidroxilamina, según las siguientes reacciones:

15

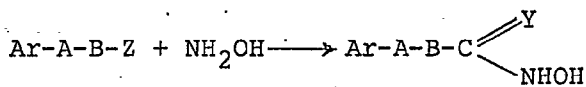


(donde Alq representa un grupo alquilo C₁-C₄ y Ar, A y B son los definidos anteriormente).

20

De una forma general, el conjunto de los ácidos hidroxámicos y de las amidoximas de fórmula I se prepara según la reacción:

25



(II)

(I)

donde Z representa COZ₁, CN o C(=NH)O-Alq.

Los compuestos II se preparan por un método conocido, por ejemplo según uno cualquiera de los métodos A y B descritos en la patente principal.

30

Los compuestos de fórmula I y sus sales no tóxicas

1 son útiles en terapéutica. Actúan sobre el sistema nervioso central como agentes sedantes, ansiolíticos y relajantes musculares. Algunos de ellos presentan además un efecto hipotensor.

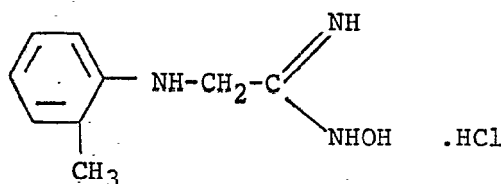
5 Según la invención, se preconizan composiciones terapéuticas que contienen, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales no tóxicas.

10 Otras ventajas y características de la invención serán mejor comprendidas mediante la lectura siguiente de los ejemplos de preparación no limitativos en absoluto sino dados a título ilustrativo.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 2-(2-metilanilino)acetamídoxima

15

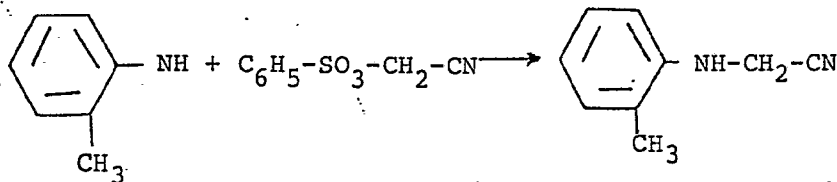


Número de clave CRL 40514.

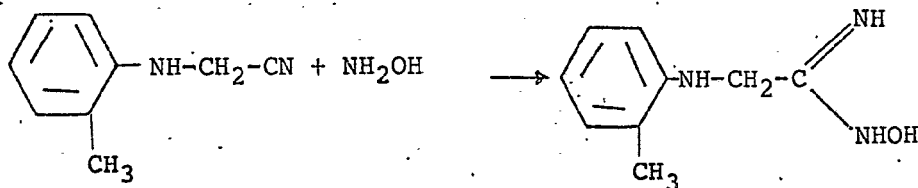
20

Este producto se obtiene con un rendimiento del 27 % según el siguiente mecanismo:

25



30



1

Punto de fusión: 162°C (con descomposición).

% Cl⁻ medido: 16,93 %

% Cl⁻ teórico: 16,47 %.

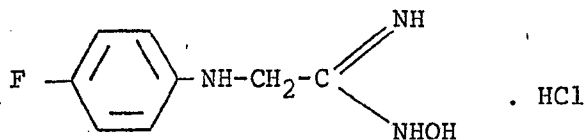
5

La pureza es controlada por cromatografía en capa fina (eluyente: benceno-acetona-NH₄OH 30:70:2 en volumen; placa: gel de sílice (Merck F254); revelado: U.V. + Dragendorff).

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2-(4-fluoranilino)acetamidoxima

10



Número de clave CRL 40527.

15

Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la 2-metilanilina por 4-fluoranilina, se obtiene el producto del título con un rendimiento del 16 %.

Punto de fusión: 155-160°C (con descomposición)

% Cl⁻ medido: 16,61 %

% Cl⁻ teórico: 16,17 %.

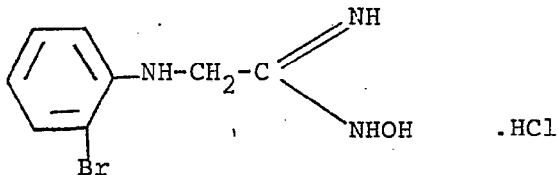
20

La pureza es controlada por cromatografía en capa fina como se ha indicado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 2-(2-bromoanilino)acetamidoxima

25



Número de Clave CRL 40531.

30

Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la 2-metilanilina por 2-bromoanilina, se obtiene

1. ne el producto del título con un rendimiento del 13 %.

Punto de fusión: 184°C

% Cl⁻ medido: 12,47 %

% Cl⁻ teórico: 12,65 %.

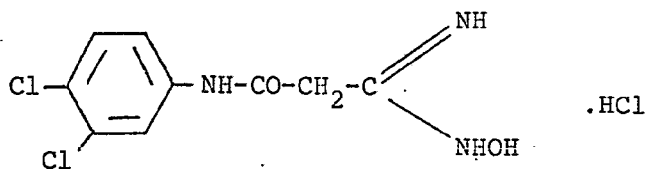
5

La pureza es controlada por cromatografía en capa fina como se ha indicado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 2-(3,4-dicloroanilido)acetamidoxima

10



Número de clave CRL 40522.

15

1) N-Cloroacetil-3,4-dicloroanilina

Se disuelven 81 g (0,5 moles) de 3,4-dicloroanilina en 500 ml de acetona. Se vierte a lo largo de 17 minutos, con agitación, 85 g (0,75 moles) de cloruro de cloroacetilo. Se calienta a reflujo durante 15 minutos y después se enfría y se añaden 350 ml de solución de carbonato potásico al 30 % en agua (pH 8). Esta solución se vierte en un erlenmeyer de 200 ml al que se agregan 500 ml de agua más hielo. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua, se seca y se recristaliza en benceno. Así se obtienen 102 g (rendimiento 85 %) de N-cloroacetil-3,4-dicloroanilina.

25

2) N-Cianoacetil-3,4-dicloroanilina

Se disuelven 14,5 g (0,223 moles) de cianuro potásico en 122 ml de agua. Se agregan gota a gota, a lo largo de una hora, 48,50 g (0,203 moles) del producto precedente en solución en 357 ml de etanol al 95 %. Se agita a la temperatura ambiente (15-25°C) durante una noche. Se filtra la materia

30

1 insoluble en el medio de reacción que se lava con agua y clo-
roformo. El nitrilo así obtenido (22,2 g; rendimiento: 48 %) se utiliza en este estado para proseguir la síntesis.

5 La pureza de la N-cianoacetil-3,4-dicloroanilina puede ser controlada por cromatografía en capa fina (eluyente: benceno-etanol 9:1 en volumen; placa: gel de sílice (Merck F254); revelado U.V.).

3) CRL 40522

10 Se mezcla una solución de 0,3 moles de hidroxilamina base en metanol y una solución de 22,2 g (0,096 moles) del nitrilo anterior en metanol. Se deja a la temperatura ambiente durante una noche. Se pasa a medio ácido con ácido clorhídrico concentrado y se agregan 200 ml de agua. El metanol se evapora a vacío. La fase acuosa residual se filtra, se neutraliza con K_2CO_3 hasta pH alcalino y se extrae con éter. El éter se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico en presencia de negro de humo (3SA). Se filtra y precipita el clorhidrato mediante ácido clorhídrico etanólico. Así se obtienen 5 g de CRL 40522.

20 Punto de fusión: 195°C (con descomposición)

Rendimiento : 17 %

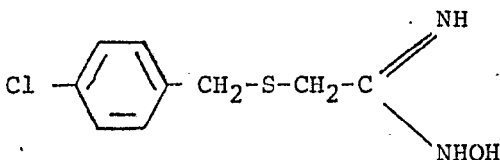
% Cl^- medido : 11,41 %

% Cl^- teórico : 11,89 %.

25 La pureza puede ser controlada por cromatografía en capa fina como se ha indicado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

2-(4-Clorobencilmercapto)acetamidoxima



1 Número de clave CRL 40410A

1) 4-Clorobencilmercapto-acetonitrilo

5 Se mezclan en frío 13 ml (15,9 g, 0,1 moles) de 4-clorobencilmercaptano y una solución de 4,2 g (0,105 moles) de NaOH en 50 ml de agua. A continuación se calienta a unos 60°C y después se agrega a esta temperatura y gota a gota 7,5 ml (alrededor de 1,2 moles) de cloroacetonitrilo. Una vez terminada la adición (la temperatura es entonces de unos 80°C), se lleva a reflujo (100°C) durante 30 a 45 minutos.

10 Se enfría, se extrae el aceite formado con éter y se separa la fase acuosa. La solución etérea se lava con NaOH diluido y después con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. Se seca sobre sulfato magnésico que se separa por filtración antes de evaporar el éter. Se recogen 19,7 g del producto del título (rendimiento: alrededor del 100 % con respecto al 15 4-clorobencilmercaptano de partida) que se presenta en forma de aceite.

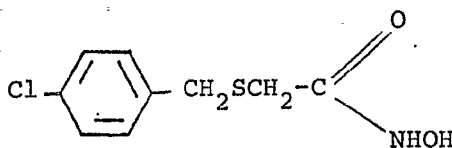
2) Clorhidrato de 2-(4-clorobencilmercaptan)acetamidoxima

20 Se recogen alrededor de 0,1 moles del producto anterior en 100 ml de n-butanol y se mezcla en frío con 50 ml de una solución acuosa de 0,2 moles (14 g) de hidroxilamina. El sistema se lleva a reflujo de la mezcla n-butanol-agua, con intensa agitación, durante 2 horas 30 minutos a 3 horas. Después se evapora la mezcla de butanol-agua, se recoge en 25 agua y la base (4-clorobencilmercapto-acetamidoxima) cristaliza; se deja en reposo durante algunas horas a 5-10°C y después se filtra y seca. Así se recogen 19,6 g de dicha base (p.f. instantáneo 76°C; rendimiento: 85 %). El clorhidrato se prepara por disolución de la base en éter y adición de 30 ácido clorhídrico etanólico. Después de filtrar y secar a

1 vacío, se recogen 21 g del producto del título, p.f. instan-
táneo: 174-176°C (con descomposición). Rendimiento: 78,5 %.

EJEMPLO 6

5 Ácido 2-(4-clorobencilmercapto)acetohidroxámico



Número de clave CRL 40411A.

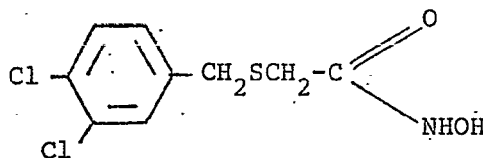
10 1) Se mezclan en frío 100 ml de acetona anhidra, 21 g de
carbonato potásico, 19,5 ml de p-clorobencilmercaptano, 13,2
ml de cloroacetato de metilo y 0,1 g de yoduro potásico. La
mezcla así obtenida se agita y se lleva a reflujo durante
7 horas. Se enfría, se filtra el precipitado (K₂CO₃), se eva-
15 para la acetona del filtrado y se recoge en éter. La solución
etérea se lava con NaOH 4N y después con agua hasta pH neutro
de las aguas de lavado. Se seca sobre sulfato magnésico, se
evapora el éter y se obtienen 34,5 g (rendimiento: 100 %) de
20 2-(4-clorobencilmercapto)acetato de metilo en forma de aceite
cromatográficamente puro.

2) Se mezcla una solución de 0,15 moles de 2-(4-clorobencil-
mercapto)acetato de metilo en 50 ml de metanol con una solu-
ción de 0,225 moles de hidroxilamina (base) y 0,15 moles de
25 CH₃ONa en 150 ml de metanol.

La mezcla resultante se mantiene durante una noche a
la temperatura ambiente (15-25°C), se evapora el metanol, se
recoge en agua y se acidula con HCl 3N para precipitar el áci-
do 2-(4-clorobencilmercapto)acetohidroxámico. Se recogen 31,7 g
30 de dicho ácido. Rendimiento: 91 %; p.f. 130°C aproximadamente.

EJEMPLO 7

Acido 2-(3,4-Diclorobencilmercapto)acetohidroxámico



Número de clave CRL 40465A

1) Acido 3,4-diclorobenciltioacético

Se calienta a reflujo durante 30 minutos y con agitación una mezcla de 19,5 g (0,1 moles) de cloruro de 3,4-diclorobencilo, 7,6 g (0,1 moles) de tiourea y 50 ml de agua y después se vierte a 60-70°C una solución de 16 g (0,4 moles) de NaOH en 25 ml de agua; se calienta durante 15 minutos a reflujo, se agrega a 60-70°C una solución de 15 g (0,15 moles) de ácido cloroacético, 7 g de carbonato sódico y 50 ml de agua y se mantiene durante 1 hora a reflujo. Se acidula en frío con HCl concentrado, se extrae con éter, se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se recoge en éter de petróleo y se filtra. Se obtienen 21 g (rendimiento: 83 %) del producto del título, p.f. 63-64°C.

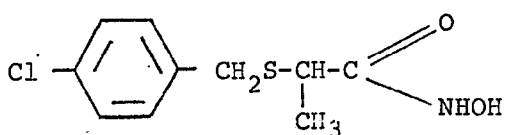
2) Acido 2-(3,4-diclorobencilmercapto)acetohidroxámico

Se esterifican 20,2 g (0,08 moles) de ácido 3,4-diclorobenciltioacético con 10 ml de metanol, 0,6 ml de ácido sulfúrico concentrado y 100 ml de dicloroetano. Se calienta durante 4 horas a reflujo, se lava con agua y con bicarbonato diluído y se seca. Se evapora a vacío. El residuo oleoso se trata en metanol con una solución de 0,1 moles de hidroxilamina en presencia de 0,18 moles de metilato sódico. Después de una noche en contacto, se evapora a sequedad a vacío, se recoge en agua, se filtra sobre carbón y se precipita con

1 HCl 3N; se extrae con éter, se seca, se evapora y se cristaliza en éter diisopropílico. Se obtienen 15 g (rendimiento: 71 %) del producto del título, p.f. 75-76°C.

EJEMPLO 8

5 Acido 2-(4-clorobencilmercapto)propionhidroxámico



10 Número de clave CRL 40466A

1) 2-(4-Clorobenciltio)propionato de etilo

Se mantiene durante 6 horas a reflujo una mezcla de 19,5 ml (0,15 moles) de 4-clorobencilmercaptano, 27,1 g (0,15 moles) de α -bromopropionato de etilo, 21 g de carbonato potásico y 0,1 g de yoduro potásico en 100 ml de acetona anhidra. Se filtra, se lava el precipitado con acetona y se evapora el filtrado a vacío. Al residuo se agregan 200 ml de éter, se lava con NaOH diluido, HCl diluido y agua. Se seca y evapora a vacío.

20 2) Acido 2-(4-clorobencilmercapto)propionhidroxámico

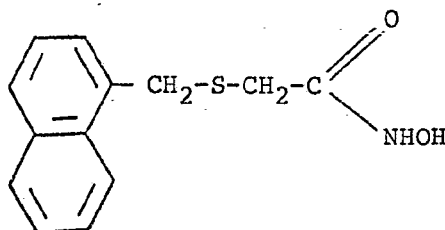
Se tratan 10,5 g (0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina con una solución de metilato sódico preparada con 5,75 g (0,25 átomos-gramo) de sodio en 200 ml de metanol. Se filtra el cloruro sódico y al filtrado se agregan 25,85 g (0,1 moles) de 2-(p-clorobenciltio)propionato de etilo. Después de permanecer en contacto durante la noche, se evapora a vacío, se recoge en 200 ml de agua, se filtra y precipita con HCl 3N, se escurre, se lava con agua, se seca y se obtienen 20,2 g (rendimiento: 82 %) del ácido hidroxámico del título, p.f. 104-105°C.

1

EJEMPLO 9

Acido α -naftilmetilenmercapto-acetohidroxámico

5



10

Número de clave CRL 40475 A

1) Acido α -naftilmetilen-tioacético

15

En un matraz de 3 bocas de 1 litro de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante y un embudo de decantación, se introduce una solución de 15,2 g (0,2 moles) de tiourea en 100 ml de agua y se añaden de una sola vez, a 50-60°C, 35,3 g (0,2 moles) de α -clorometilnaftaleno. Se calienta a reflujo y se mantiene durante un cuarto de hora a ebullición. Precipita la sal de tiouronio. A continuación se enfría y se añade gota a gota, a unos 60°C, una solución de 32 g de sosa (0,8 moles) en 50 ml de agua. La mezcla resultante se lleva a reflujo hasta que la solución se vuelve transparente; se enfría y se añade gota a gota, a 60-70°C, una solución de unos 0,28 moles de cloroacetato sódico (obtenida neutralizando en 200 ml de agua 26,36 g de ácido cloroacético con 23,52 g de bicarbonato sódico). A continuación la mezcla se lleva a reflujo durante media hora y después se enfría, se acidula en frío por adición de HCl 3N y así precipita el ácido α -naftilmetilen-tioacético que se filtra. Se recogen 44,5 g de producto (rendimiento: 95 %), p.f. inst. 102-103°C.

20

25

30

2) α -Naftilmetilen-tioacetato de etilo

Se disuelven 19,72 g (0,085 moles) del producto ante-

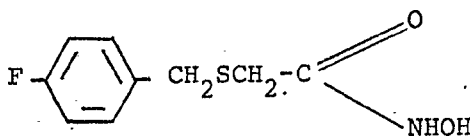
1 rior en 160 ml de 1,2-dicloroetano y a la solución se añaden
16 ml de etanol anhidro y 1,6 ml de ácido sulfúrico concen-
trado. Se lleva a reflujo durante 2 horas como mínimo, se
5 enfría, se decanta la fase orgánica y se elimina el agua
formada; se lava con una solución de sosa diluída y después
con agua. Se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el
disolvente. Así se recogen 19,8 g de α -naftilmetilen-tioace-
tato de etilo (rendimiento global: 79 %) que se presenta
en forma de aceite naranja transparente.

10 3) Acido α -naftilmetilenmercapto-acetohidroxámico

Se añaden 0,076 moles del éster anteriormente obteni-
do en 50 ml de metanol a una solución de hidroxilamina pre-
parada a partir de 7,92 g (0,114 moles) de clorhidrato de
15 hidroxilamina en 190 ml de metanol y 4,37 g (0,19 átomos-
gramo) de sodio en 190 ml de metanol anhidro. Después de una
noche en contacto a 20°C, se evapora el metanol, se recoge
en agua (medio alcalino), se filtra sobre carbón, se acidula
por adición de HCl 3N y así precipita el ácido α -naftilmeti-
len-tioacetohidroxámico que se filtra, se lava con agua y
20 después con éter, se seca y se recoge después de recristali-
zar en acetato de etilo: 11,2 g (0,0453 moles) de producto
(rendimiento global: 59 %), p.f. inst. 129-130°C.

EJEMPLO 10

Acido 2-(4-fluorbencilmercapto)acetohidroxámico



Número de clave CRL 40511 A

30 1) Acido p-fluorbenciltioacético

En un matraz de tres bocas y 1 litro de capacidad, pro

1 visto de un agitador magnético, un refrigerante y un embudo
de decantación, se introduce una solución de 15,2 g (0,2 mo-
les) de tiourea en 100 ml de agua y se añaden de una sola
5 vez, a 50-60°C, 28,9 g (0,2 moles) de cloruro de p-fluorben-
cilo. Se calienta a reflujo y se mantiene durante unos 15
minutos a ebullición hasta que la solución se vuelve trans-
parente. A continuación se enfría y se añade gota a gota, a
unos 60°C, una solución de 32 g (0,8 moles) de NaOH en agua.
10 La mezcla se lleva a reflujo durante unos 30 minutos, se en-
fría y se agrega gota a gota, a 60-70°C, una solución de unos
0,28 moles de cloroacetato sódico (obtenida neutralizando
26,46 g de ácido cloroacético en 200 ml de agua con 23,52 g
de bicarbonato sódico). La mezcla se lleva después a reflujo
15 durante 30 minutos y a continuación se enfría. Se acidula
con HCl 3N; el aceite obtenido se recoge en cloruro de metile-
no, se lava con una solución diluída de bicarbonato sódico,
se filtra sobre carbón y se acidula de nuevo con HCl 3N para
precipitar el ácido p-fluorbenciltioacético que se filtra.
20 Después de recrystalizar en ciclohexano, se obtienen 33,4 g
(rendimiento: 83 %) de dicho ácido, p.f. inst. 68-69°C.

2) p-Fluorbenciltioacetato de etilo

Se disuelven 17 g (0,085 moles) del ácido obtenido
anteriormente en 160 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 16
25 ml de etanol anhidro y 1,6 ml de ácido sulfúrico concentrado.
La mezcla se lleva a reflujo durante 6 horas aproximadamente,
se enfría, se decanta la fase orgánica para separar el agua
formada y se lava con una solución de bicarbonato sódico di-
luído y después con agua. La solución se seca a continuación
30 sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Así se reco-
gen 17,4 g de un aceite amarillo que es el p-fluorbenciltio-

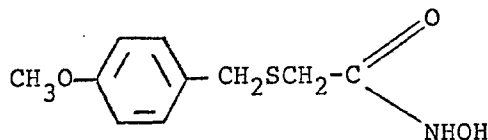
1 acetato de etilo (rendimiento global: 89 %).

3) Acido 2-(4-fluorbencilmercpto)acetohidroxámico

5 Se añaden 0,0763 moles del éster obtenido anteriormente a una solución de hidroxilamina preparada a partir de 7,92 g (0,114 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 190 ml de metanol y 4,37 g de sodio en 190 ml de metanol anhidro. Después de permanecer en contacto una noche a la temperatura ambiente, se evapora el metanol y el residuo se recoge en agua, se filtra sobre carbón y se acidula con HCl 3N para precipitar así ácido 2-(4-fluorbencilmercpto)-acetohidroxámico que se filtra y se lava con agua. Se reco-
10 gen 11,2 g (rendimiento: 69 %) de dicho ácido, p.f. inst. 115-116°C.

EJEMPLO 11

15 Acido 2-(4-metoxibencilmercpto)acetohidroxámico



Número de clave CRL 40498 A

20 1) Acido p-metoxibenciltioacético

25 En un matraz de tres bocas de 1 litro, provisto de un agitador magnético y un refrigerante, se introduce una solución de 18,24 g (0,24 moles) de tiourea en 104 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 20 ml de agua. Se calienta la mezcla a 60°C y se añaden 27,6 g (0,2 moles) de alcohol p-metoxibencílico. Se eleva la temperatura hasta 95°C y después se enfría. Aparecen cristales de la sal de tiouronio; éstos se filtran y escurren. El precipitado anteriormente obtenido se introduce en un matraz de tres bocas de 500 ml con 60 ml de NaOH. La mezcla se lleva a 70°C y se agrega gota a gota una
30

1 solución de 15,6 g (0,164 moles) de ácido cloroacético di-
sueitos en 30 ml de agua. La mezcla se lleva después a re-
flujo durante media hora y a continuación se enfría. Se aci-
dula con HCl 3N, se recoge el aceite obtenido en cloruro de
5 metileno, se lava con una solución diluída de bicarbonato
sódico, se filtra sobre carbón y se acidula de nuevo con HCl
3N para precipitar el ácido p-metoxibenciltioacético. Se re-
cogen 25,7 g (rendimiento: 60 %) de dicho ácido, p.f. 60°C.

10 2) p-Metoxibenciltioacetato de etilo

Se disuelven 24 g (0,112 moles) del ácido anteriormen-
te obtenido en 210 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 22 ml
de etanol anhidro y 2,2 ml de ácido sulfúrico concentrado.
La mezcla se lleva a reflujo durante unas 6 horas, se enfría,
se decanta la fase orgánica para eliminar el agua formada y
15 se lava con una solución diluída de bicarbonato y después
con agua. A continuación la solución se seca sobre sulfato
sódico y se evapora el disolvente. Así se recogen 26,5 g de
un aceite amarillo transparente: p-metoxibenciltioacetato
de etilo (rendimiento global: 96 %).

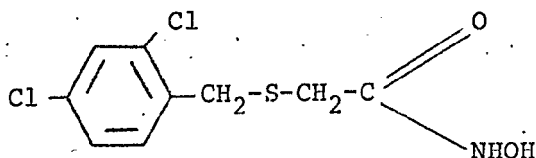
20 3) Acido 2-(4-metoxibencilmercapto)acetohidroxámico

Se añaden 0,110 moles del producto anterior diluído
en 50 ml de metanol a una solución de hidroxilamina prepara-
da a partir de 11,63 g (0,165 moles) de clorhidrato de hidro-
xilamina en 275 ml de metanol y 6,32 g de sodio en 275 ml
25 de metanol anhidro. Después de permanecer en contacto una
noche a la temperatura ambiente, se evapora el metanol y el
residuo se recoge en agua, se filtra sobre carbón y se acidu-
la con HCl 3N para precipitar así el ácido 2-(4-metoxiben-
cilmmercapto)acetohidroxámico. Después de filtrar y lavar con
30 agua, se recogen 19,1 g (rendimiento: 77 %) de dicho ácido,

1 p.f. inst. 107°C.

EJEMPLO 12

Acido 2-(2,4-diclorobencilmercapto)acetohidroxámico



Número de clave CRL 40515 A

1) Acido 2,4-diclorobenciltioacético

10 En un matraz de tres bocas de 1 litro se introducen 15,2 g (0,2 moles) de tiourea y 100 ml de agua. Se calienta la mezcla a 50-60°C y se añaden de una sola vez 39,1 g (0,2 moles) de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Se lleva a reflujo y se mantiene durante 15 minutos a ebullición; la solución se vuelve transparente. Se enfría y se añade gota a gota, a unos 60°C, una solución de 32 g (0,8 moles) de NaOH en 50 ml de agua. Se calienta de nuevo a reflujo durante 30 minutos, se enfría y se añade gota a gota, a 60-70°C, una solución de unos 0,28 moles de cloroacetato sódico (obtenido neutralizando 26,46 g de ácido cloroacético en 200 ml de agua con 23,52 g de bicarbonato sódico). Después la mezcla se lleva a reflujo durante 30 minutos, se enfría, se filtra y se acidula con HCl 3N; el precipitado obtenido se filtra, se redissuelve en frío en una solución de bicarbonato diluido, se lava con cloruro de metileno, se filtra y se acidula de nuevo. Así se obtienen 41,7 g (rendimiento: 83 %) de producto, p.f. inst. 72-73°C.

2) 2,4-Diclorobenciltioacetato de etilo

30 Se disuelven 37,65 g (0,15 moles) del ácido anterior en 283 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 28,5 ml de etanol

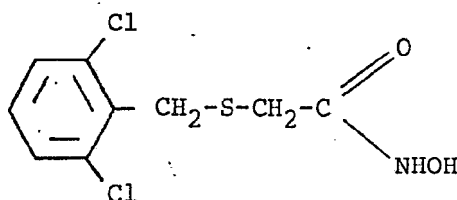
1 anhidro y 2,9 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla
se lleva a reflujo durante unas 6 horas y a continuación se
enfría, se decanta la fase orgánica para separarla del agua
5 formada y se lava con una solución diluida de bicarbonato y
después con agua. A continuación la solución se seca sobre
sulfato sódico y se evapora el disolvente. Así se obtienen
43,6 g de un aceite amarillo: 2,4-diclorobenciltioacetato de
etilo (rendimiento global: 90 %).

10 3) Acido 2-(2,4-diclorobencilmercapto)acetohidroxámico

Se añaden 0,156 moles del éster anterior a una solu-
ción de hidroxilamina preparada a partir de 16,38 g (0,235 m
moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 300 ml de meta-
nol y 9 g (0,391 átomos-gramo) de sodio en 300 ml de metanol
15 anhidro. Después de una noche en contacto a la temperatura
ambiente, se evapora el metanol y el residuo se recoge en
agua, se filtra sobre carbón y se acidula con HCl 3N para
precipitar el ácido 2-(2,4-diclorobencilmercapto)acetohidro-
xámico que se filtra y se lava con agua. Se obtienen 28 g
20 (rendimiento: 67 %) de dicho ácido, p.f. inst. 116°C.

EJEMPLO 13

Acido 2-(2,6-diclorobencilmercapto)acetohidroxámico



Número de clave CRL 40516 A

Procediendo como se ha indicado en el Ejemplo 12 pe-
ro sustituyendo el 2,4-(Cl₂)C₆H₃CH₂Cl por 2,6-(Cl₂)C₆H₃CH₂Cl,
se obtienen sucesivamente:

30 1) ácido 2,6-diclorobenciltioacético (rendimiento: 83 %, p.

1

f. inst. 81-82°C)

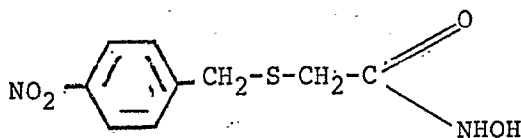
2) 2,6-diclorobenciltioacetato de etilo (rendimiento: 89 %) que se presenta en forma de aceite amarillo y

5

3). ácido 2-(2,6-diclorobencilmercapto)acetohidroxámico (rendimiento: 71 %, p.f. inst. 124°C)

EJEMPLO 14

Acido 2-(4-nitrobencilmercapto)acetohidroxámico



10

Número de clave CRL 40539 A

1) 4-Nitrobenciltioacetato de etilo

15

En un matraz de tres bocas y 1 litro de capacidad se introducen sucesivamente 43,2 g (0,2 moles) de bromuro de p-nitrobencilo, 200 ml de acetona, 0,2 g de yoduro potásico, 24 ml de tioglicolato de etilo (es decir, un ligero exceso) y 27,6 g (0,2 moles) de carbonato potásico. La mezcla se lleva a reflujo durante 4 horas aproximadamente hasta que desaparece por completo el derivado bromado; se evapora la acetona y el aceite obtenido se recoge en éter y agua; la fase etérea se lava con una solución diluída de NaOH para eliminar el exceso de tiol y después con una solución diluída de HCl, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se obtienen 49 g (rendimiento: 95 %) del producto del título que se presenta en forma de aceite de color naranja.

20

25

2) Acido 2-(4-nitrobencilmercapto)acetohidroxámico

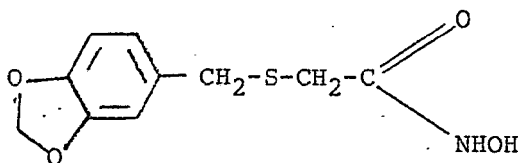
30

Se añaden 0,156 moles del éster anterior en 50 ml de metanol a una solución de hidroxilamina preparada a partir de 16,38 g (0,235 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 300 ml de metanol y 9 g (0,391.átomos-gramo) de sodio en

1 300 ml de metanol anhidro. Se deja la mezcla en contacto du-
rante una noche a la temperatura ambiente, se filtra el clo-
ruro sódico formado y el medio de reacción se acidula direc-
tamente, se evapora el disolvente y el precipitado obtenido
5 se recoge en agua y se filtra. Después de recristalizar en
alcohol isopropílico se obtienen 27 g de ácido 2-(4-nitroben-
cilmercapto)acetohidroxámico, p.f. inst. 118-119°C, rendimien-
to: 72 %.

EJEMPLO 15

10 Acido 2-(3,4-metilendioxibencilmercapto)acetohidroxámico



15 Número de clave CRL 40538 A

1) Acido 3,4-metilendioxibenciltioacético

20 En un matraz de tres bocas de 1 litro de capacidad,
provisto de agitador magnético y refrigerante, se introduce
una solución de 18,24 g (0,24 moles) de tiourea en 104 ml
de ácido bromhídrico al 48 % y 20 ml de agua. Se calienta la
mezcla a 60°C y se añaden 30,4 g (0,2 moles) de alcohol pipe-
ronílico. Se eleva la temperatura hasta 95°C y después se
25 deja enfriar. Aparecen cristales de la sal de tiouronio; estos
cristales se filtran y escurren. El precipitado así obtenido
se introduce en un matraz de tres bocas de 500 ml con 60 ml
de lejía de sosa. La mezcla se lleva a 70°C y se añaden gota
a gota 15,6 g (0,164 moles) de ácido cloroacético en 30 ml
de agua. A continuación la mezcla se lleva a reflujo durante
30 media hora y después se enfría. Se acidula con HCl 3N y el

1 precipitado obtenido se redisuelve en una solución diluída
de bicarbonato, se lava con cloruro de metileno, se filtra
sobre carbón y se acidula de nuevo con HCl 3N para precipi-
tar el ácido 3,4-metilendioxibenciltioacético que se filtra.
5 Después de recrystalizar en una mezcla de éter diisopropíli-
co-éter de petróleo (1:1 en volumen) se obtienen 18,2 g
(rendimiento: 40 %) de dicho ácido, p.f. inst. 87°C.

2) 3,4-Metilendioxibenciltioacetato de etilo

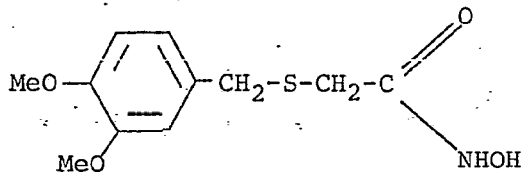
10 Se disuelven 18,08 g (0,08 moles) del ácido anterior
en 160 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 16 ml de etanol
anhidro y 1,6 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla
se lleva a reflujo durante unas 6 horas, se enfría, se decan-
ta la fase orgánica para eliminar el agua formada y se lava
con una solución diluída de bicarbonato y después con agua.
15 A continuación la solución se seca sobre sulfato sódico y
se evapora el disolvente. Se obtienen 21 g de un aceite ana-
ranjado: 3,4-metilendioxibenciltioacetato de etilo (rendimien-
to: 96 %).

20 3) Acido 2-(3,4-metildioxibencilmercapto)acetohidroxámico

Se añaden 0,085 moles del producto anterior a una so-
lución de hidroxilamina preparada a partir de 8,76 g (0,126
moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 210 ml de metanol
y 4,83 g (0,21 átomos-gramo) de sodio en 210 ml de metanol
anhidro. La mezcla se deja en contacto durante una noche a
25 la temperatura ambiente y después se evapora el metanol, se
recoge el residuo en agua, se filtra sobre carbón, se acidula
con HCl 3N y el precipitado obtenido se filtra y se lava con
agua. Se obtienen 14,5 g (rendimiento: 70 %) de ácido 2-(3,4-
30 metilendioxibencilmercapto)acetohidroxámico, p.f. inst. 127-
128°C (rendimiento: 70 %).

EJEMPLO 16

Acido 2-(3,4-dimetoxibencilmercapto)acetohidroxámico



Número de clabe CRL 40564 A

1) Acido 3,4-dimetoxibenciltioacético

En un matraz de tres bocas de 1 litro de capacidad, provisto de agitador magnético y refrigerante, se introducen 13,07 g (0,172 moles) de tiourea y 86 ml de agua. Se calienta a 50-60°C y se añaden de una sola vez 32 g (0,172 moles) de cloruro de 3,4-dimetoxibencilo. Se lleva a reflujo y se mantiene a ebullición durante 15 minutos; la solución se vuelve transparente. A continuación se enfría y se agrega gota a gota, a unos 60°C, una solución de 27,52 g (0,688 moles) de NaOH en 43 ml de agua. Se calienta de nuevo a reflujo durante 30 minutos, se enfría y se añade gota a gota, a 60-70°C, una solución de cloroacetato sódico (obtenida neutralizando 22,76 g de ácido cloroacético en 172 ml de agua con 20,23 g de bicarbonato sódico). Después la mezcla se lleva a reflujo durante 30 minutos, se enfría, se filtra y luego se acidula con HCl 3N. Después de recrystalizar en tolueno se obtienen 28,7 g de ácido 3,4-dimetoxibenciltioacético. Rendimiento: 69 %, p.f. inst. 94°C.

2) 3,4-Dimetoxibenciltioacetato de metilo

Se disuelven 24,2 g (0,1 moles) del ácido anterior en 200 ml de metanol anhidro y se añaden 4 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se lleva a reflujo durante unas 3 horas, se evapora el metanol, y el aceite obtenido se reco-

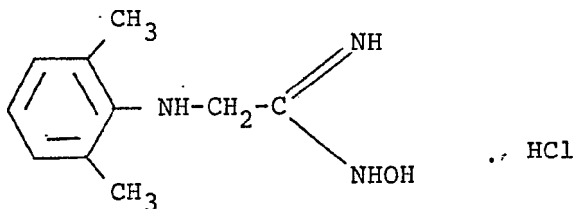
1 ge en éter, se lava la fase orgánica con una solución de bi-
carbonato sódico diluido y después con agua, se seca sobre
sulfato sódico y se evapora el disolvente. Así se obtienen
5 24,2 g (rendimiento: 94 %) del producto del título que se
presenta en forma de aceite anaranjado.

3) Acido 2-(3,4-dimetoxibencilmercapto)acetohidroxámico

Se añaden 0,0945 moles del producto anterior a una
solución de hidroxilamina preparada a partir de 9,95 g (0,143
10 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 200 ml de metanol
y 5,45 g (0,237 átomos-gramo) de sodio en 200 ml de metanol
anhidro. La mezcla se deja en contacto durante la noche a la
temperatura ambiente, se filtra, se evapora el metanol y el
residuo se recoge en agua, se filtra sobre carbón, se acidu-
15 la con HCl 3N y el aceite obtenido se recoge en cloruro de
metileno, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se re-
coge en acetato de etilo. Después de filtrar y lavar con
éter, se obtienen 16,9 g (rendimiento: 70 %) del producto
deseado, p.f. inst. 78°C.

EJEMPLO 17

20 Clorhidrato de 2-(2,6-dimetilanilino)acetamidoxima



25 Número de clave CRL 40492

1) Bencenosulfonato-acetonitrilo (C₆H₅SO₃-CH₂CN)

Se disuelven 104 g (1,6 moles) de cianuro potásico
en 100 ml de agua. Se añaden 160 g (1,6 moles) de una solu-
30 ción de formaldehído al 30 % entre 5 y 10°C. Se agita duran-
te 30 minutos y después se añaden gota a gota, a una tempera

1 tura comprendida entre 10 y 20°C, 212 g (1,2 moles) de ben-
cenosulfocloruro. Se agita a esta temperatura durante 6 ho-
ras. La mezcla se extrae con benceno y el benceno se lava
5 con agua. Se decanta el benceno. Destilando el azeótropo
 $C_6H_6 \cdot H_2O$ se eliminan las trazas de agua. Se evapora el bence-
no a sequedad y el residuo se destila a vacío.

Peso: 158,5 g.

Rendimiento: 67°C.

Punto de fusión: 32-34°C.

10 Densidad: 1,3089.

n_D^{20} : 1,5252.

P.e. 5 mm Hg: 165-170°C

2) 2-(2,6-Dimetilanilino)acetonitrilo

15 A una solución de 193,6 g (1,608 moles) de 2,6-dime-
tilanilina en 400 ml de acetato de etilo se añade gota a go-
ta una solución de 158,5 g (0,804 moles) de bencenosulfona-
to-acetonitrilo en 200 ml de acetato de etilo. Se lleva a
reflujo durante 3 horas. Se enfría y el bencenosulfonato de
20 anilina en exceso se separa por filtración. El filtrado se
evapora a sequedad y el residuo se recoge en éter. Se filtra
de nuevo la materia insoluble que se despreja. El éter se
evapora a sequedad y el residuo se recoge en una mezcla de
éter de petróleo-benceno 3:4 en volumen. Se filtran los cris-
tales que se forman.

25 Peso: 84,2 g

Rendimiento: 65 %

3) CRL 40492

30 Se disuelven 84,2 g (0,526 moles) del nitrilo ante-
rior en metanol y esta solución se vierte sobre una solución
de 2,4 moles de hidroxilamina base en metanol (esta solución

1 de hidroxilamina base se obtiene por adición de una solu-
ción de 129,6 g (2,4 moles) de metilato sódico en 500 ml de
metanol sobre una solución de 166,8 g (2,4 moles) de clorhi-
drato de hidroxilamina en 1 litro de metanol y filtrando el
5 NaCl formado):

Se agita durante una noche a la temperatura ambiente
(15-25°C). Se añaden 300 ml de agua a la mezcla de reacción
y se evapora el metanol. El pH de la fase acuosa residual
se ajusta a 11 con carbonato potásico y se extrae con aceta-
10 to de etilo. El acetato de etilo se lava tres veces con 200
ml de agua. El disolvente se seca sobre sulfato magnésico en
presencia de negro 3SA. se precipita el clorhidrato de la
amidoxima con 150 ml de ácido clorhídrico etanólico 7N. Se
filtran los cristales y se recristaliza en una mezcla de ace-
15 tona-etanol para obtener el CRL 40492.

Peso: 32 g

Rendimiento: 26,4 %

Punto de fusión: 184°C (con descomposición)

% Cl⁻ medido: 15,44 %

20 % Cl⁻ teórico: 15,46 %.

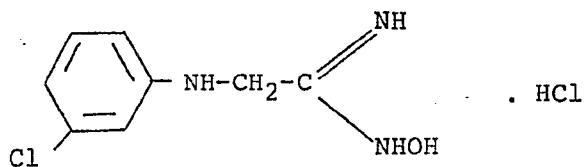
La pureza del CRL 40492 se controla por cromatografía
en capa fina {eluyente: C₆H₆-CH₃COCH₃-NH₄OH (30:70:2 en vo-
lumen); placa: gel de sílice (Merck F 254); revelado: U.V. +
Draggendorf}.

25

EJEMPLO 18

Clorhidrato de 2-(3-cloroanilino)acetamodoxima

30



1 Número de clave CRL 40427.

5 Se procede como se ha indicado en el Ejemplo 13 de la solicitud de patente principal n° 455.294 (síntesis del CRL 40375), sustituyendo la 3,4-dicloroanilina por 3-cloroanilina. Se obtienen 4,2 g (rendimiento: 4,4 %) de CRL 40427, p.f. 134°C.

10 El análisis demuestra que el producto obtenido por este método contiene trazas de diclorhidrato de 2-(3-cloroanilino)acetamidoxima ya que los porcentajes de cloro son los siguientes:

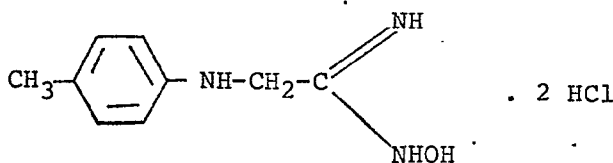
% Cl⁻ medido: 16,37 %

% Cl⁻ teórico: 15,04 %

EJEMPLO 19

Diclorhidrato de 2-(4-metilanilino)acetamidoxima

15



Número de clave CRL 40457

20

Se tratan 0,105 moles de 2-(4-metilanilino)acetonitrilo disueltos en metanol con una solución de hidroxilamina base en metanol, preparada como se ha indicado anteriormente. Se deja en contacto a la temperatura ambiente durante una noche. Una cromatografía en capa fina (eluyente: tolueno-acetona-NH₄OH (30:70:2 en volumen), placa: gel de sílice (Merck F 254); revelado: U.V. + Draggendorf) permite poner en evidencia la desaparición del nitrilo y la aparición de la amidoxima.

25

30

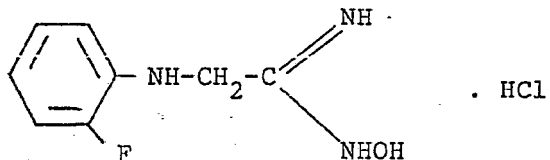
Se añaden 100 ml de agua al medio de reacción y se evapora el metanol. La base se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con agua y se seca sobre sulfato mag

1

EJEMPLO 21

Clorhidrato de 2-(2-fluoranilino)acetamidoxima

5



Número de clave CRL 40478

10

A una solución de 66,6 g (0,6 moles) de 2-fluoranilina en 300 ml de acetato de etilo se añade una solución de 59,1 g de bencenosulfonato-acetonitrilo. Se lleva a reflujo durante 3 horas. Se filtra la materia insoluble (bencenosulfonato de 2-fluoranilina) y se evapora el acetato de etilo. El residuo resultante se trata con una solución de 0,6 moles de hidroxilamina base en metanol, preparada como se ha indicado anteriormente.

15

20

Se deja en reposo a la temperatura ambiente (15-25°C) durante una noche. Se agregan 100 ml de agua y se evapora el metanol. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. El disolvente se lava con agua, se decanta y se seca sobre sulfato magnésico en presencia de negro 3SA. Se filtra y el clorhidrato se precipita con ácido clorhídrico etanólico. Los cristales se recrystalizan en una mezcla de acetato de etilo-etanol con ayuda de éter de petróleo para facilitar la cristalización. Así se obtiene el CRL 40478.

25

Peso: 5 g

Rendimiento: 7,5 %

Punto de fusión: 170°C

% Cl⁻ medido: 16,54 %

% Cl⁻ teórico: 16,17 %.

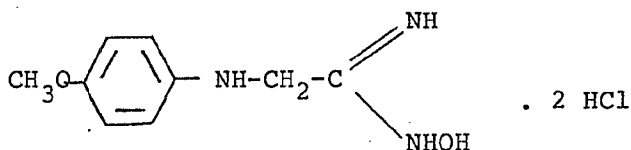
30

La pureza puede ser controlada por cromatografía en

1 capa fina {eluyente: tolueno-acetona-NH₄OH. (30:70:2 en volumen): placa: gel de sílice (Merck.F 254); revelado: U.V. + Draggendorf}.

EJEMPLO 22

5 Diclorhidrato de 2-(4-metoxianilino)acetamidoxima



Número de clave CRL 40482

10 Se procede como se ha indicado en el Ejemplo 21, sustituyendo la 2-fluoranilina por 0,2 moles de 4-metoxianilina. Así se obtiene el CRL 40482.

Peso: 5 g

Rendimiento: 20 %

15 Punto de fusión: 154°C

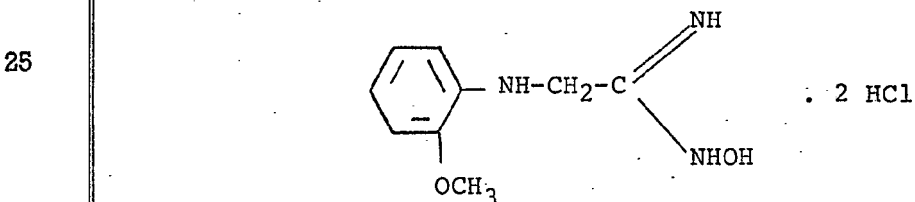
% Cl⁻ medido: 26,04 %

% Cl⁻ teórico: 26,49 %.

20 La pureza puede ser controlada por cromatografía en capa fina {eluyente: benceno-acetona-NH₄OH (30:70:2 en volumen); placa: gel de sílice (Merck F 254); revelado: U.V. + Draggendorf}.

EJEMPLO 23

Diclorhidrato de 2-(2-metoxianilino)acetamidoxima



Número de clave CRL 40483.

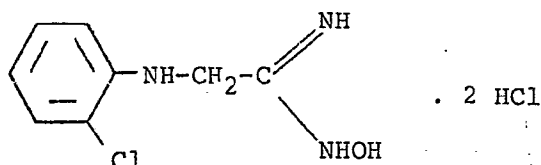
30 Se procede como se ha indicado en el Ejemplo 21 sustituyendo la 2-fluoranilina por 2-metoxianilina. Por recris-

1 talización en una mezcla de acetona-etanol (1:1 en volumen),
se obtienen 4,5 g (rendimiento: 10 %) de CRL 40483.

La pureza puede ser controlada como se ha indicado
en el Ejemplo 22.

5 EJEMPLO 24

Clórhidrato de 2-(2-cloroanilino)acetamidoxima



Número de clave CRL 40487.

Se procede como se ha indicado en el Ejemplo 21 sus-
tituyendo la 2-fluoranilina por 2-cloroanilina. Así se obtie-
nen 5 g (rendimiento: 10 %) de CRL 40487.

15 La pureza puede ser controlada como se ha indicado
en el Ejemplo 22.

20 Los ensayos farmacológicos que se han realizado con
los compuestos de la invención han permitido poner en eviden-
cia su acción sobre el sistema nervioso central. Más exacta-
mente, los productos de fórmula I son agentes sedantes,
ansiolíticos y/o relajantes musculares. Además, el CRL 40522
(producto del Ejemplo 4) presenta, además de estas propieda-
des sobre el sistema nervioso central, un efecto hipotensor,
25 en la rata genéticamente hipertensa, a la dosis de 50 mg/kg
(administrada por vía oral en solución acuosa a 5 g/l de
CRL 40522). La disminución de la presión arterial es del
orden del 17 % y el efecto hipotensor desaparece 24 horas
después de la administración.

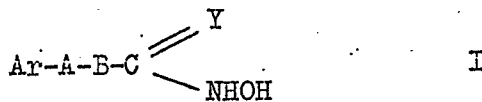
30 Por lo tanto, los compuestos de la invención, que
actúan sobre el sistema nervioso central, están indicados en

1 el tratamiento de las enfermedades neuropsíquicas.

En resumen, el Primer Certificado de Adición que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 455.294, por: un procedimiento de preparación de una fenilamidina sustituida de fórmula general:



10 donde

Ar representa un grupo arilo (principalmente un grupo α -naftilo, β -naftilo o fenilo) que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo C_1-C_4 , alcoxil C_1-C_4 , metilendioxi, halógeno, CF_3 , NH_2 o NO_2 ;

15 A representa el grupo $-CH_2-$, $-CHOH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-NH-$, $-NHCOCH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$ o $-NHCH_2-$;

Y representa O o NH y

20 B representa un enlace sencillo y, cuando A es CH_2S , puede representar un grupo $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$;

y sus sales de adición de ácidos cuando Y es NH y sus sales metálicas cuando Y es O; cuyas mejoras se caracterizan por hacer reaccionar hidroxilamina con un compuesto de fórmula:



25 donde Ar, A y B son los definidos anteriormente y Z representa un grupo COZ_1 (donde Z_1 es Cl, Br, CH_3O , C_2H_5O , $n-C_3H_7O$ o $i-C_3H_7O$), CN o C (=NH) O-Alq (donde Alq es un grupo alquilo inferior C_1-C_4).

30 2. Mejoras introducidas en el objeto de la patente

1 principal nº 455.294 por: un procedimiento de preparación de una fenilamidina sustituida según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar de 1,5 a 4 moles de hidroxilamina por mol de compuesto II.

5 3. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 455.294 por: un procedimiento de preparación de una fenilamidina sustituida según la reivindicación 1, caracterizadas por hacer reaccionar hidroxilamina con un compuesto de fórmula II donde Z es CN, COZ₁ o C(=NH)O-Alq (donde Z₁ y Alq son los definidos anteriormente), B es un enlace sencillo, A es NHCH₂ y Ar es o-tolilo, m-tolilo, 10 p-tolilo, 2,6-dimetilfenilo, 4-fluorfenilo, 2-fluorfenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo o 2-bromofenilo y porque, si es necesario, se transforma la base libre así obtenida en sales de adición por reacción 15 con un ácido.

4. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 455.294 por: un procedimiento de preparación de una fenilamida sustituida según la reivindicación 1, caracterizadas por hacer reaccionar hidroxilamina con un 20 compuesto II donde Z es CN, A es NHCO, B es un enlace sencillo y Ar es 3,4-diclorofenilo.

5. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 455.294 por: un procedimiento de preparación de una fenilamida sustituida según la reivindicación 1, caracterizadas por hacer reaccionar hidroxilamina con un 25 compuesto II donde B es CH₂ o CH(CH₃), Y es O, A es CH₂S, Z es COOCH₃ o COOC₂H₅ y Ar es 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-fluorfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 30

1 d-naftilo o 4-nitrofenilo.

5 6. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 455.294 por: un procedimiento de preparación de una fenilamidina sustituida según la reivindicación 1, caracterizadas porque B es CH_2 , Y es NH, A es CH_2S , Ar es 4-clorofenilo y Z es CN.

10 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el Primer Certificado de Adición que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 455.294 por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA FENILAMIDINA SUSTITUIDA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 febrero 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.D.



15

20

25

30