

20 SET. 1978

ES

11

21

22

NUMERO	467376
FECHA DE PRESENTACION	28 FEB. 1978

A1



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con las prioridades que figuran en la presente solicitud y según el contenido de la Memoria adjunta.

1er. CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 77 06180	32 FECHA 3 de marzo de 1.977	33 PAIS Francia
--	---------------------------------	--------------------

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

54 TITULO DE LA INVENCIÓN Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 433.816, concedida el 25 de mayo de 1.976, por: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMIDOXIMA.
--

71 SOLICITANTE (S) LABAZ.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenue Pierre 1er de Serbie, F - 75008 París, Francia.

72 INVENTOR (ES) Fernand BINON, Pierre EYMARD.

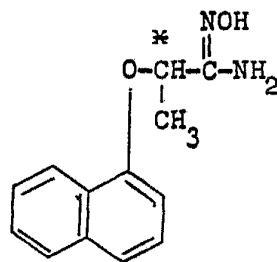
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.

En la patente principal española No. 433.816,
de la que se hace referencia a continuación como patente
principal, se describe un procedimiento para preparar
nuevos derivados de benzofuriloxi-, benzotieniloxi-,
5 benzodioxaniloxi- y naftiloxi-alkilamidoxima, así como sus
sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ensayos farmacológicos llevados a cabo con
los compuestos cubiertos por la patente principal han de-
mostrado que los mismos poseen propiedades psicotrópicas
10 y, más particularmente, propiedades timoanalépticas y
antiagresivas.

Entre los compuestos de la patente principal que
demostraron tener propiedades antiagresivas particularmente
valiosas, se puede citar 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima
15 de la siguiente fórmula:



estando este compuesto en forma de su base libre o en forma
de una sal de adición de ácido tal como el hidrocloreuro.

20 Al examinar la fórmula general que cubre
a los derivados de amidoxima de la patente principal, puede
observarse inmediatamente que los compuestos en donde R₁ y
R₂ son diferentes y n es 0 contienen un carbono asimétrico

que da lugar a dos isómeros ópticos.

5 La 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima es tal compuesto, cuyos isómeros no se citan específicamente en la patente principal. En la anterior fórmula gráfica, el carbono asimétrico en cuestión viene indicado por un asterisco.

10 La finalidad del presente Certificado de Adición es proporcionar mayor información que la contenida en la patente principal, describiendo con mayor detalle los isómeros ópticos de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima, especialmente:

(+) -2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima y
(-) -2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima
15 encontrándose estos isómeros en forma de una base libre o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

20 En consecuencia, el objeto de este Certificado de Adición es describir, en particular, los isómeros ópticos individuales de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima, especialmente (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y (-)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25 Otro objeto del presente Certificado de Adición es proporcionar composiciones farmacéuticas o veterinarias que contienen, como principio activo, (+)-2-(1-naftil-

oxi)-propionamidoxima ó (-)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima en forma de una base libre o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico para dicho principio activo.

5 Las composiciones terapéuticas en cuestión se pueden preparar en la forma descrita en la patente Principal.

Por consiguiente, otro objeto del presente Certificado de Adición reside en proporcionar un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas o veterinarias, que comprende asociar (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima ó (-)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima encontrándose estos isómeros en forma de una base libre o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, con un vehículo o excipiente farmacéutico adecuado.

15 Las composiciones terapéuticas del presente Certificado de Adición se pueden presentar en las mismas formas que las descritas en la patente principal para el uso proyectado según se trate de vía oral, rectal o parenteral. Similarmente, los vehículos o excipientes que pueden emplearse en las composiciones en cuestión pueden ser los citados ya en la patente principal.

20 Los isómeros ópticos de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima, tomados separadamente, presentan ambos, del mismo modo que la mezcla racémica, y además de propiedades psicotró

25

picas útiles y más particularmente propiedades timoanalépticas, una actividad antiagresiva que es prácticamente específica.

5 Por tanto, los isómeros ópticos de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima, tomados por separado, están dotados de propiedades farmacológicas capaces de hacerlos útiles en el tratamiento de la agresividad patológica en una persona, por ejemplo, en los casos de oligofrenia.

10 En su empleo en veterinaria, estos isómeros son también de utilidad para evitar la agresividad desarrollada por ciertos animales cuando son transportados.

15 Otro objeto del presente Certificado de Adición se relaciona con un método para el tratamiento de estados patológicos o anormales de agresividad en una persona o en un animal, necesitados de dicho tratamiento, cuyo método comprende la administración a dicho sujeto a una dosis eficaz de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima ó (-)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima, encontrándose estos isómeros en forma de una base libre o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

20

A partir de los resultados de los ensayos farmacológicos se puede deducir que la intensidad de la acción antiagresiva de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima es prácticamente idéntica a la de (-)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima. Por tanto, cada uno de estos isómeros presenta un grado

25

de acción antiagresiva que es practicamente equivalente al grado de la mezcla racémica.

5 Por ejemplo, pueden citarse los resultados de dos series de ensayos llevados a cabo con hidrocioruro de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima y con el hidrocioruro de la mezcla racémica, al objeto de comparar la actividad antiagresiva de cada sustancia. En ambos casos, se utilizó el ensayo de ratas asesinas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Certificado Principal.

10 En la primera serie, se determina para cada compuesto el porcentaje de inhibición de la agresividad en comparación con animales de control, 30 minutos después de la administración del compuesto por vía oral. Se ha observado que a dosis perorales de 1 y 2 mg/kg, los compuestos del estudio proporcionan resultados idénticos, en especial un 30%
15 aproximadamente de inhibición a 1 mg/kg y 40% aproximadamente a 2 mg/kg.

20 Estos resultados son particularmente interesantes puesto que prueban, adicionalmente, que a las dosis empleadas los dos isómeros que forman la mezcla racémica presentan una actividad antiagresiva de intensidad idéntica.

25 En la segunda serie de ensayos de la agresividad, utilizando ratas asesinas, se calculó un valor medio ED_{50} para cada compuesto empleando una escala de dosis comprendida entre 1 y 3 mg/kg. Se anotó, por otra parte, el número de ratones

muertos en un periodo de 30 minutos después de la administración y, por otra, en un periodo de 60 minutos después de la administración. En este ensayo, el valor ED_{50} es la dosis de compuesto que produce una disminución del 50% en el número de ratones muertos durante los dos periodos del ensayo en comparación con los animales de control. En esta segunda serie de ensayos, el valor ED_{50} así calculado con respecto al hidrocloreuro de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima, resultó ser de 2 mg/kg mientras que para el hidrocloreuro de la mezcla racémica fue de 2,7 mg/kg. A la vista del número de parámetros variables a tener en cuenta a la hora de calcular el valor ED_{50} así establecido, puede considerarse que la diferencia entre estas dos cifras no tiene un significado estadístico. Por tanto, los resultados globales obtenidos en esta segunda serie de ensayos corroboran las conclusiones sacadas de los resultados observados en la primera serie. Estos ensayos se llevan a cabo con un total de 48 ratas tratadas y 8 controles.

Adicionalmente, se lleva a cabo el ensayo de agresividad de ratones aislados de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente principal, excepto que los pares de ratones no constituyeron sus propios controles. Para esta finalidad, se emplearon pares separados de ratones.

En este ensayo, la acción antiagresiva de hidrocloreuro de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima se comparó igualmente con la acción de la mezcla racémica. Para esta

finalidad, se calculó un valor medio ED₅₀ para cada compuesto. Este valor ED₅₀ está basado en una escala de dosis comprendida entre 0,5 y 3 mg/kg y en la disminución del número de combates observados durante un periodo de 3 minutos a partir de 30 minutos después de la administración del compuesto a ensayar. Para cada uno de los 71 pares usados, esta disminución se expresa como un porcentaje del número de combates observados en los doce pares de controles durante el mismo periodo de tiempo.

Los valores ED₅₀ así calculados fueron de 1,8 y 2,2 mg/kg para el hidrocloreuro de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima de la mezcla racémica respectivamente.

Una vez más y por las razones anteriormente indicadas, la diferencia entre estas dos cifras ha de considerarse como libre de cualquier significado estadístico. Los resultados de este segundo ensayo estaban en general de acuerdo con los obtenidos en la primera serie puesto que confirman que la intensidad de la actividad antiagresiva observada en los compuestos estudiados es prácticamente la misma.

Sin embargo, la (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima es ligeramente más tóxica que 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima en la forma racémica: el valor LD₅₀ del primer compuesto determinado en la rata por vía oral es de 90 mg/kg, mientras que el valor LD₅₀ del segundo compuesto es de 108 mg/kg bajo las mismas condiciones.

Las (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima y (-)-2-

(1-naftiloxi)-propionamidoxima, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se preparan, según el procedimiento del presente Certificado de Adición, haciendo reaccionar, en un medio adecuado tal como etanol y en presencia de un alcoholato de metal alcalino, tal como, por ejemplo, metilato o etilato sódico, hidrocloreuro de hidroxilamina con (+)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo ó (-)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo. Esta reacción proporciona el isómero requerido en forma de su base libre la cual se puede tratar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico para formar la correspondiente sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los nitrilos de partida se pueden preparar según métodos conocidos. Por ejemplo, el (+)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo se puede obtener mediante condensación de α -naftol y (+)- α -cloropropionitrilo (P.E.: 118-122°C; $n_D^{23} = 1,4100$; $[\alpha]_D^{20} = + 5,26$.) en presencia de hidruro sódico o de un carbonato de metal alcalino.

Con respecto a (+)- α -cloropropionitrilo, este compuesto se puede obtener a partir de (+)- α -cloropropionato de etilo (P.E. : 135-140°C; $n_D^{27} = 1,4150$; $[\alpha]_D^{20} = + 5,88$) preparado asimismo a partir de (+)-lactato de etilo ($[\alpha]_D^{20} = + 10,9$) de acuerdo con el método descrito por D. LIEBERMANIN in Nature 1947, 903.

El (+)- α -cloropropionato de etilo se transforma entonces en (+)- α -cloropropionamida (P.F. : 79-80°C; $[\alpha]_D^{22}$

= + 8,5^a) de acuerdo con el proceso descrito por G. STORK, W.S. WORRALL and J.J. PAPPAS in J. Am. Chem. Soc., 82, 4319 (1960) y esta amida se deshidrata entonces de acuerdo con el método descrito en J. Am. Chem. Soc. anteriormente citado para dar (+)- α -cloropropionitrilo.

El α -naftol y (+)-lactato de etilo son productos conocidos y comercializados.

La preparación de uno de los isómeros del presente Certificado de Adición se ilustra por el siguiente ejemplo no limitativo.

EJEMPLO

Preparación de hidrocioruro de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxina

a) (+)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo

Con fuerte agitación, se refluje una suspensión de 16,1 g (0,117 moles) de carbonato potásico anhidro y finamente molido, durante 30 minutos, en una solución de 16,8 g (0,117 moles) de α -naftol y 100 ml de metiletilcetona. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añade a la misma, gota a gota y mientras se agita, una mezcla de 10,7 g (0,12 moles) de (+)- α -cloropropionitrilo y 0,5 g de yoduro potásico en 15 ml de metiletilcetona. El medio de reacción se refluje durante 2 horas, se deja enfriar y se filtran las sales inorgánicas.

El filtrado se evapora hasta sequedad bajo pre-

5 sión reducida y el residuo así obtenido se recibe en éter. La solución etérea se lava con una solución de hidróxido sódico al 5% y a continuación con agua destilada. La mezcla se seca sobre sulfato sódico anhidro y se fracciona por destilación.

De este modo, se obtiene (+)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo.

P.E. : 121-125°C bajo 0,3 mm Hg.

10 $n_D^{23} = 1,5894$
 $[\alpha]_D^{20} = + 228$

b) Hidrocloreuro de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima

15 A una mezcla de 9,80 g (0,05 moles) de (+)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo y 3,37 g (0,05 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 75 ml de etanol, se añade gota a gota y mientras se agita una solución de etilato sódico obtenido a partir de 1,15 g (0,05 átomos-gramo) de sodio en 35 ml de etanol.

20 La mezcla de reacción se calienta durante 3 horas hasta reflujo y se deja entonces reposar durante 16 horas a 20°C. El medio se filtra entonces y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recibe en éter y la fase etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se añade entonces una solución de ácido clorhídrico en éter y aparece un precipitado sólido junto con un precipitado oleoso de color marrón. El precipitado sólido se separa

25

por filtración y se cristaliza entonces en isopropanol (p.f. del producto: 184-187°C) y se recristaliza en el mismo medio (p.f. del producto: 188-191°C).

5 El hidrocioruro de 2-(1-naftiloxi)-propionamido-
doxima en forma racémica [$[\alpha]$ = 0°] se obtiene así en un
rendimiento del 40% aproximadamente del valor teórico. Los
licores madre obtenidos a partir de la cristalización y re-
cristalización, se concentran bajo vacío hasta 1/5 de su vo-
lúmen. El residuo así obtenido se diluye con éter etílico
10 para proporcionar un producto que funde a 158-174°C. Después
de sucesivas cristalizaciones en isopropanol y tratamiento
de los licores madre con carbón animal, este producto propor-
ciona un compuesto que funde a 157-160°C después de la re-
cristalización en metiletilcetona.

15 De este modo, se obtiene hidrocioruro de (+)-2-
(1-naftiloxi)-propionamidoxima en un rendimiento del 17%.

$$[\alpha]_D^{20} = + 108,8^{\circ} \text{ (a = 8 g/100 ml de metanol, l = 2 dm).}$$

20 El espectro infrarrojo es practicamente idéntico
al del hidrocioruro de 2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima en
forma racémica.

25 Descrita suficientemente la naturaleza del in-
vento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no
alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 433.816, concedida el 25 de mayo de 1.976, por: Procedimiento para preparar derivados de amidoxima, en particular para preparar isómeros ópticos de derivados de amidoxima, en especial (+)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y (-)-2-(1-naftiloxi)-propionamidoxima y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizadas porque se hace reaccionar (+)- ó (-)-2-(1-naftiloxi)-propionitrilo, en un medio adecuado y en presencia de un alcoholato de metal alcalino, con hidrocloruro de hidroxilamina, para obtener el isómero deseado en forma de la base libre la cual se puede tratar adicionalmente con un ácido orgánico o inorgánico para formar la correspondiente sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el medio adecuado es etanol.

3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el alcoholato de metal alcalino es metilato o etilato sódico.

4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el ácido inorgánico es ácido clorhídrico.

5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 433.816, concedida el 25 de mayo de

109

1.976, por: Procedimiento para preparar derivados de amido-
xima, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre-
sente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid,

28 FEB. 1978

L A B A Z.

J. M. GÓMEZ ACERO Y POMBO
p. p. Firmados J. Suarez Díaz

