



ESPAÑA

10 ES	11 NÚMERO	12 A1
21	469456	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	04. MAY 1978	

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

**PATENTE DE INVENCION**

A1 469.456 790401 C07D 295/08

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		
P 26 58 938.8	24-12-76	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	465.204

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE C-PROPILOXIMAS SUSTITUIDAS CON RESTOS BASICOS".

71 SOLICITANTE (S)
HOCHEST AKTIENGESELLSCHAFT (P 26 58 938.8 C- DIV II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Ulrich Gebert, Werner Thorwart, Jaromir Komarek, Carl Cartheuser, Kurt Fopendiker y Heinz-Günther Greve.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELIABURU MARQUEZ (P.-68.730)

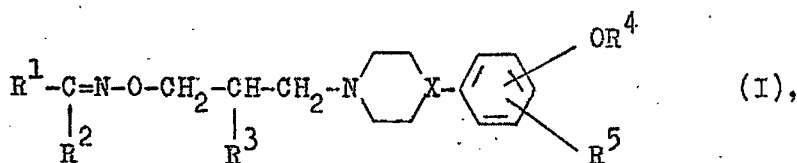
MCS/.

POOR QUALITY

Ya se ha tratado de llegar a compuestos farmacológicamente activos con ventajas terapéuticas por reacción de aldehidos de ácidos salicílicos con O- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)-etil- $\sqrt{7}$ -hidroxilamina, de oximas con halogenuros de dietilamino-, morfolino, pirrolidino- y 4-metilpiperazino-  
 5 -alquilo y de O-(2,3-epoxipropil)-oximas con amoníaco, dimetilamina, dietilamina y n-propilamina, o con isopropilamina y ter-butilamina.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que, por introducción en la cadena lateral de oximas O-propiladas de los grupos 4-fenilpiperazino ó 4-fenilpiperidino, con por lo menos un sustituyente oxigenado en el resto fenilo, se obtienen compuestos de elevada actividad farmacológica, ocupando un puesto destacado el efecto sobre el sistema cardiovascular terapéuticamente aprovechable.  
 10  
 15

Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la producción de O-propiloximas sustituidas con restos básicos de la fórmula



que se caracteriza porque se acilan compuestos de la fórmula (I), en la cual significan

25  $\text{R}^1$ , a) hidrógeno o un grupo carboxilo;

- b) un grupo alquilo o un grupo alquenilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono que adicionalmente pueden llevar un grupo fenilo;
- 5 c) un grupo arilo de uno o dos núcleos que puede estar sustituido hasta tres veces con alquilo o alcoxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, benciloxi, haloalquilo con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, el grupo ciano, el grupo nitro, los grupos amino ó carboxilo disustituídos con metilo y/o
- 10 etilo, el resto metilendioxi o el resto 0- $\sqrt{3}$ -(4-  
- <2-metoxifenil > -1-piperazinil)-2-hidroxi-  
propil]-hidroxiliminometilo, en cada caso solos o combinados, o
- 15 d) un grupo heteroaromático, mono- o bicíclico, con 1 a 4 átomos de nitrógeno o un átomo de azufre o de oxígeno en el sistema anular que eventualmente puede estar sustituido hasta tres veces con alquilo o alcoxi con hasta 2 átomos de carbono en cada caso, fenilalquilo con hasta 3 átomos de carbono
- 20 en la parte alquilo, halógeno, el grupo dimetilamino, en cada caso solos o combinados, y
- $R^2$ , hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono, un resto cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono o un resto fenilo, o
- 25  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente con el átomo de carbono al que es-

tán ligados, un resto cicloalifático con hasta 10 átomos de carbono eventualmente con puentes de restos hidrocarbonados, o el resto fluoren-9-ilideno;

R<sup>3</sup>, un grupo hidroxilo;

5 R<sup>4</sup>, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono o un resto fenilo;

R<sup>5</sup>, hidrógeno, halógeno ó un grupo alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, y

10 X, un átomo de nitrógeno o un grupo metino en compuestos, en los cuales R<sup>3</sup> es un grupo hidroxiloacilado, y porque se aislan los productos obtenidos en la fórmula (I) ya sea en forma de bases libres, o se transforman, con ácidos apropiados, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables.

15 Son ácidos adecuados aquellos ácidos orgánicos o inorgánicos que permiten la elaboración de sales no tóxicas.

20 Restos acilo preferidos se derivan de un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado con hasta 6 átomos de carbono o particularmente del ácido nicotínico o del ácido benzoico eventualmente sustituido hasta tres veces con alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso.

25 Los nuevos compuestos de la fórmula (I) tienen valiosas propiedades farmacológicas, en especial hipotensivas, unidas a una buena tolerabilidad y por ello se

prestan en forma particular para el tratamiento de la hipertensión.

Para ello se prefieren aquellos compuestos según la fórmula (I), en los cuales  $R^2$  es hidrógeno. Entre éstos, a su vez, son preferidos a menudo aquellos compuestos en los cuales significan

$R^1$ , c) y d), un resto fenilo, piridilo o imidazolilo eventualmente sustituido;

$OR^4$ , un grupo metoxi o etoxi en posición 2 ó 4 del anillo de fenilo;

$R^5$ , hidrógeno, y

X, nitrógeno.

La acilación según la invención, de los compuestos de la fórmula (I), en la cual  $R^3$  representa un grupo hidroxilo con los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente, puede ser efectuada, por ejemplo, en presencia de agentes de condensación tales como carbodiimidas, pero particularmente en forma de sus derivados funcionales capaces de reaccionar, por ejemplo halogenuros de ácido, anhidridos de ácido o ésteres reactivos.

Las reacciones son llevadas a cabo convenientemente en un disolvente o un agente de dispersión.

Para la transformación de los compuestos según la invención de la fórmula (I), que se presentan como bases, en sales por adición de ácido, son apropiados, por

ejemplo, los ácidos halogenohídricos, particularmente el ácido clorhídrico, y los ácidos sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, maleico, fumárico, oxálico, tartárico, cítrico, glucónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico y ciclohexilamidossulfónico.

Los compuestos según la invención de la fórmula (I) pueden presentarse en las formas estereoisómeras E y/o Z, debido a la conocida isomería de las oximas. Además, cuando  $R^3$  representa un grupo hidroxilo libre o acilado, tienen adicionalmente un centro de quiralidad y, por consiguiente, pueden existir en las formas ópticamente activas D y/o L.

Por lo tanto, la invención se refiere tanto a los compuestos estereoisómeros y enantiómeros puros, como también a sus mezclas. Para la preparación de los antipodas puros puede ya sea partirse, en las reacciones según la invención, de los compuestos de partida de la fórmula (I) (con  $R^3$  = hidroxilo) enantiómeros, o bien desdoblarse los racematos obtenidos según la reacción mediante procedimientos en sí conocidos en los enantiómeros, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sales por adición de ácido diastereómeras formadas con un ácido ópticamente activo.

Las nuevas oximas de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente tolerables, gracias a sus propieda-

des farmacológicas, pueden encontrar aplicación como medicamentos, particularmente para el tratamiento de estados hipertónicos, pudiendo aplicarse los mismos solos o mezclados con excipientes apropiados. Por consiguiente, constituyen el objeto del invento también medicamentos que contienen, como sustancia activa, por lo menos un compuesto de la fórmula (I), eventualmente en forma de una de sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables. Los preparados pueden ser aplicados por vía oral o por vía parenteral. La dosis para la administración oral asciende, por ejemplo, en general a 1 hasta 10, preferiblemente a 3 hasta 5 mg por persona y por día. Para ello las sustancias activas se proveen convenientemente de una adición de diluyentes y/o cargas. Pero también es posible la administración de microcápsulas sin tal adición. Son preparaciones galénicas sólidas o líquidas apropiadas, por ejemplo los granulados, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación prolongada de la sustancia activa. Como excipientes empleados a menudo pueden mencionarse, por ejemplo el carbonato de magnesio, diversas azúcares, el almidón, derivados de la celulosa, la gelatina, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes.

Una aplicación especial de los compuestos de

5 acuerdo con la invención correspondientes a la fórmula (I), así como de sus sales, reside en la combinación con otras sustancias activas apropiadas, por ejemplo, diuréticos, saluréticos,  $\alpha$ - y particularmente  $\beta$ -simpatolíticos, tranquilizantes, agentes vasodilatadores y otros antihipertensivos.

#### Examen farmacológico y resultados

10 Los compuestos según la invención de la fórmula (I) son eficaces tanto como hipotensivos en perros normotónicos narcotizados, como también como antihipertensivos en animales (ratas) hipertensos.

#### 1 Efecto hipotensivo

15 Como animales de ensayo sirvieron perros bastardos de ambos sexos en narcosis con pentobarbital sódico (35 a 40 mg/kg i.p.), que yacían durante el ensayo sobre una mesa de operaciones calentada a 37°C y que respiraban espontáneamente por un tubo traqueal. Para contrarrestar la coagulación de la sangre recibieron, i.v., 2 mg/kg de heparina.

La administración de las sustancias de ensayo se realizó:

25 a) por vía intravenosa (i.v.), en solución acuosa, a través de un catéter de cloruro de polivinilo a la vena

femoralis. El tiempo de administración en todos los casos fue de 30 segundos;

b) por vía intraduodenal (i.d.), en forma de suspensiones de carboximetilcelulosa, a través de un catéter de cloruro de polivinilo al duodeno.

Se midieron los siguientes valores cardiovasculares:

1.  $p$  = presión arterial media en mm Hg a través de un catéter de cloruro de polivinilo y mediante un registrador electrónico de presión de la casa Statham;
2. Frecuencia cardíaca  $[\text{min}^{-1}]$  mediante un electrocardiograma (II a derivación de las extremidades), por recuento de los picos R;
3.  $dp/dt_{\text{máx}}$   $[\text{mm Hg. seg}^{-1}]$  mediante un diferenciador.

Los resultados más importantes de los ensayos están resumidos en la tabla 1. En ello,  $n$  significa el número de los animales de ensayo.

## 2. Efecto antihipertensivo

### a) Ratas genéticas de alta presión

Como animales de ensayo fueron empleadas ratas genéticas hipertensas (Wistar SH) despiertas del comercio de animales para ensayos Buckshire Corp. /Perkasie, Pennsylvania, EE.UU. Grupos de 5 a 6 animales cada uno recibieron por la mañana durante tres días sucesivos las

sustancias de ensayo por vía bucal. Las mediciones de la presión sanguínea fueron efectuadas en cada caso a las 2, 4, 6 y 24 horas de administrado el preparado, mediante micrófonos para pulsaciones piezoeléctricos, colocados en la cola de los animales, siendo transferidos los impulsos mediante un sistema amplificador a un registrador de 6 canales de la casa Hellige.

Con esto se reveló que los compuestos según la invención, tienen también tras administración oral un fuerte efecto hipotensivo que dura más de 6 horas. La tabla 2 da cuenta de la disminución máxima de la presión sanguínea en relación con el valor de partida en el primer día de ensayo. En ella,  $n$  significa el número de los animales de ensayo.

En comparación con el antihipertensivo Prazosin (hidrocloruro de  $\sqrt{1}$ -(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furoil)-piperazina) que se encuentra en el mercado y cuya acción hipotensiva está acompañada por taquicardia indeseada, los compuestos según la invención producen por lo general bradicardia y así alivian el corazón. La reacción presórica producida por catecolaminas exógenamente administradas sólo es moderadamente inhibida por estos compuestos, mientras que el preparado de comparación provoca un bloqueo total de los  $\alpha$ -receptores que se manifiesta en una inversión de la reacción a la adrenalina.

En concordancia con esto, los compuestos de la fórmula (I) muestran tan solo un escaso efecto  $\alpha$ -simpaticolítico en la vesícula seminal aislada del cobayo, mientras que el Prazosin muestra un efecto fuerte, comparable al de la fentolamina.

Otra ventaja en relación al preparado de comparación Prazosin reside en que, en el caso de los compuestos según la invención, se trata de antihipertensivos con un mecanismo de actividad preferiblemente central.

#### Ejemplo

La estructura de los compuestos descritos a continuación fué comprobada por el análisis elemental, así como en base a los espectros IR y  $^1\text{H-NMR}$ .

1. Dihidrocloruro de  $0-\sqrt{3}-\langle 4-(2\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil} \rangle -2\text{-nicotinoiloxi-propil} \sqrt{7}$ -benzaloxima (ver fórmula de estructura en la tabla 3).

18,5 g (0,05 moles) de  $0-\sqrt{3}-\langle 4-(2\text{-metoxifenil})-1\text{-piperazinil} \rangle -2\text{-hidroxipropil} \sqrt{7}$ -benzaloxima son disueltos en 200 ml de cloroformo y, después de la adición de 8,5 g (0,06 moles) de cloruro de ácido nicotínico, calentados durante 12 horas con reflujo. Entonces se deja enfriar, se lava la solución clorofórmica sucesivamente con lejía de soda cáustica 2-normal y con agua, se seca con

13048

POOR  
QUALITY

sulfato de sodio y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se disuelve en isopropanol caliente y se mezcla con ácido clorhídrico etanólico, con lo que precipita el compuesto arriba indicado en forma cristalina. Por redisolución repetida en isopropanol se obtienen 24,5 g (89,6 % de la teoría) del producto analíticamente puro, de punto de fusión 188-189°C;  $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_4$  (P.M.=547,5)

Análisis: calculado: C 59,23% H 5,89% Cl 12,95 % N 10,23 %  
encontrado : C 59,41% H 6,12% Cl 12,73 % N 10,06 %

Análogamente se pueden preparar también los demás compuestos, de acuerdo con el procedimiento según la invención, citados en la tabla 3.

15

20

25

13048

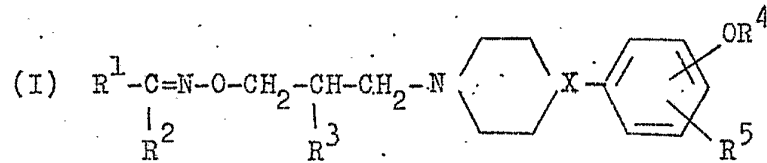
Tabla 1: Efecto hipotensivo

Compuesto del ejemplo	dosis en, mg/kg	forma de aplicación	n	variación máxima de la presión sanguínea arterial media en %	tiempo hasta alcanzar el valor inicial en minutos
1	3	i.v.	2	- 44	95
	6		2	- 39	> 60
	20	i.d.	5	- 24	> 64

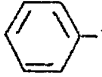
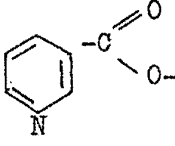
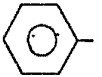
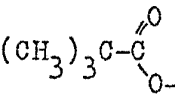
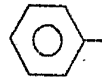
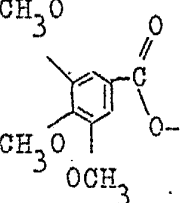
Tabla 2: Efecto antihipertensivo (ratas con presión sanguínea alta)

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg p. o.	n	variación máxima de la presión sanguínea sistólica en %
1	60	6	- 23

Tabla 3 Ejemplo según la fórmula



5

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	R <sup>4</sup> O-	R <sup>5</sup>	aislado como	punto de fusión °C
1		H		N	2-CH <sub>3</sub> -C-	H	2HCl	188-189
2		H		N	2-CH <sub>3</sub> O-	H	2HCl	197-198
3		H		N	2-CH <sub>3</sub> O-	H	2HCl	152-153

25



resto 0- $\sqrt{3}$ -(4- < 2-metoxifenil > -1-piperazinil)-2-hidroxi  
propil-7-hidroxiiminometilo, en cada caso solos o combina-  
dos; d) un grupo heteroaromático, mono- o bicíclico, con 1  
a 4 átomos de nitrógeno o un átomo de azufre o de oxígeno  
5 en el sistema anular que eventualmente puede estar sustitui-  
do hasta tres veces con alquilo o alcoxi con hasta 2 átomos  
de carbono en cada caso, fenilalquilo con hasta 3 átomos de  
carbono en la parte alquilo, halógeno, el grupo metilo o el  
grupo dimetilamino, en cada caso solos o combinados, y R<sup>2</sup>,  
10 hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono,  
un resto cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono o un  
resto fenilo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente con el átomo de car-  
bono al que están ligados, un resto cicloalifático con has-  
ta 10 átomos de carbono eventualmente con puentes de restos  
15 hidrocarbonados, o el resto fluoren-9-ilideno; R<sup>3</sup>, un grupo  
hidroxilo, R<sup>4</sup>, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbo-  
no o un resto fenilo; R<sup>5</sup>, hidrógeno, halógeno, o un grupo  
alcoxi con hasta 2 átomos de carbono, y X, un átomo de ni-  
trógeno o un grupo metino, en los cuales R<sup>3</sup> es un grupo hi-  
20 droxilo acilado y porque se aislan los productos de la fór-  
mula (I) obtenidos en forma de bases libres o se transfor-  
man, con ácidos apropiados, en sus sales por adición de áci-  
do fisiológicamente tolerables.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque la acilación se realiza con un áci-

do alcanocarboxílico con hasta 6 átomos de carbono, con el ácido nicotínico o con el ácido benzoico, eventualmente sustituido hasta tres veces con alcoxi cada vez con 1 a 4 átomos de carbono o con sus derivados activados.

5                   3ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE O-  
-PROPILOXIMAS SUSTITUIDAS CON RESTOS BASICOS.

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

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

Madrid, 04. MAY 1978

P.A.

15

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.

20

25

13048

MPB.-

**POOR  
QUALITY**