

369581

P.- 42.067

PHN. 3358
Spain
VD/AF

Memoria descriptiva



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN

entidad / de nacionalidad holandesa

con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda

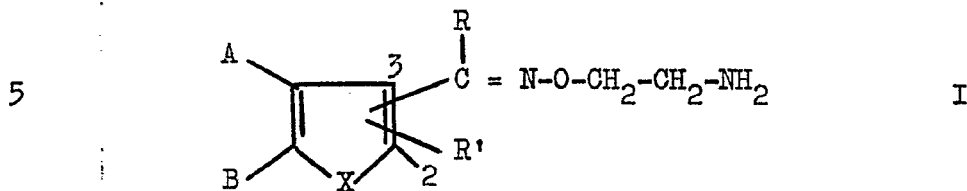
por: "UN METODO PARA PREPARAR NUEVOS ETERES-OXIMA"

(Clase Internacional CO7d)

10.7.69.



La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



10 y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cuya fórmula A y B juntos forman un grupo benzo, en cuyo caso $R' = H$ o CH_3 , $R = H$ o un grupo alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y $X = O, NH$ o S , o bien A y B representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno (Cl, Br o I), en cuyo caso $X = S$, $R' = H$, halógeno (Cl, Br o I) o CH_3 , y $R = H$, un grupo alcoholo que contiene de 15 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, m- o p-clorofenilo, m, p-diclorofenilo, tienil-2 o 5-clorotienil-2, si bien cuando A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno y X es un átomo de azufre, R y R' pueden 20 también representar, juntos, un grupo ortofenileno o un grupo trimetileno, en cuyo caso R' está unido en la posición 2, o un grupo fenileno-2,3, en cuyo caso R' está unido en la posición 3.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen interesantes propiedades farmacológicas. Más especialmente, poseen una potente actividad central, la cual puede presentarse como actividad antidepresiva, que puede deberse a la inhibición de la monoamino oxidasa, y como 30 actividad sedante o anticonvulsiva.

10.7.69.

16 JUL 1969



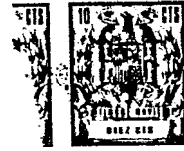
Especialmente, los compuestos tricíclicos de la fórmula I son muy activos, y por otra parte, los derivados de 2-acetil-3-metilbenzofurano, de 3-acetil-2-metilbenzotiofeno, de 3-acetilindol, de 2-cloro-5-acetil-tiofeno, de 5-metil-2-acetil-tiofeno y del ditiofeno poseen una fuerte actividad.

La actividad inhibidora de la monoamino oxidasa de los compuestos de la fórmula I se encontró en ensayos en los cuales una cantidad del compuesto objeto del ensayo se administró por vía intraperitoneal u oral a 5 ratones albinos machos. Al cabo de una hora, los animales fueron inyectados por vía subcutánea con clorhidrato de triptamina en cantidad de 250 mg/kg. Esta cantidad no produjo mortalidad alguna en los animales que no habían recibido el compuesto de ensayo, pero si la produjo en los animales tratados. Dieciocho horas después de la administración del clorhidrato de triptamina se determinó el número de animales tratados que habían muerto. A partir de los resultados se halló la dosis eficaz media.

La actividad antidepresiva de los compuestos de acuerdo con la fórmula I se determinó en el ensayo de la tetrabenazina. Una cantidad del compuesto objeto del ensayo se administró intraperitoneal u oralmente a 5 ratones albinos machos. Al cabo de 45 minutos, se inyectaron los animales subcutáneamente con 80 mg/kg de tetrabenazina. Después de otros 45 minutos, se determinó el grado de ptosis y se comparó con la ptosis de animales que habían recibido únicamente la tetrabenazina. A partir de los resultados se halló la dosis eficaz media.

La actividad sedante de los compuestos de

30
10.7.69.



5 acuerdo con la invención se encontró en el ensayo del
sueño con hexobarbital. En este ensayo, se administró un
compuesto objeto del ensayo por vía intraperitoneal u
oral 30 ó 60 minutos respectivamente antes de la adminis-
tración de una dosis muy ligeramente inferior a la narcó-
tica de hexobarbital (30 mg/kg por vía intravenosa). La
inducción de la narcosis fue el criterio seguido para juz-
gar la actividad de la sustancia. A partir de una serie
de ensayos en los que se utilizaron dosis diferentes, se
10 calculó la dosis eficaz media.

La actividad anticonvulsiva de los compuestos
de acuerdo con la invención contra un electrochoque supe-
rior al máximo se determinó en ratones hembra, 30 minu-
tos después de la administración intraperitoneal o 60 mi-
15 nutos después de la administración oral del compuesto ob-
jeto del ensayo.

La influencia de los compuestos sobre la ac-
tividad convulsiva de una dosis de pentametileno tetrazol
superior a la máxima, administrada por vía intravenosa
20 (50 mg/kg), se determinó también en ratones hembra, 30 mi-
nutos después de la administración intraperitoneal, o 60
minutos después de la administración oral de un compues-
to.

Los compuestos antidepresivos de acuerdo con
25 la invención son particularmente adecuados para uso en la
terapia de desórdenes neuróticos y psicóticos, especial-
mente el síndrome depresivo, y también para el tratamien-
to de desórdenes psicósomáticos. Por consiguiente, las sus-
tancias se pueden administrar a pacientes depresivos como
un psicoestimulante.

30
10.7.69.



Los compuestos sedantes son muy adecuados para empleo como ataráxicos. Se pueden utilizar con éxito para el tratamiento de fenómenos psiconeuróticos moderados.

5 Los compuestos anticonvulsivos pueden utilizarse en el tratamiento de pacientes epilépticos.

Los compuestos pueden administrarse de las maneras usuales después de haberse transformado en una forma adecuada para su administración. Se pueden inyectar, o bien pueden administrarse por vía oral o rectal. 10 Por consiguiente, las formas adecuadas de administración son: líquidos inyectables, píldoras, tabletas, grageas, cápsulas, polvos, etcétera.

La manera en que, la cantidad en que, y la frecuencia con que han de administrarse las sustancias al paciente puede diferir de un paciente a otro y también de acuerdo con la gravedad de los desórdenes. En general, el médico que trata a un paciente no tendrá problema en la elección de la terapia adecuada para el mismo o la misma. 15

La dosis diaria de compuestos sedantes y anti-depresivos estará comprendida generalmente entre 10 y 500 mg. para los adultos. Por regla general, será suficiente una cantidad de 10 a 50 mg. 20

Los anticonvulsivos de acuerdo con la invención se administrarán en general con una dosis diaria de 100 a 500 mg. 25

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones por métodos comúnmente utilizados en farmacia, por ejemplo, por mezclado de una sustancia activa con materiales-vehículo sólidos o líquidos. 30
10.7.69.



dos, o por disolución en los mismos.

5 Como tales se pueden emplear los vehículos usuales, por ejemplo agua, la cual, si se desea, puede hacerse isotónica con la sangre, glicerina, creta, fosfato cálcico, lactosa, azúcar pulverizada o carbonato cálcico. Como agentes de aumento de volumen en tabletas y grageas puede hacerse uso de, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz, arrurruz (*amylum marantae*), carboximetilcelulosa, gelatina y goma arábica.

10 Lubricantes adecuados son talco, estearato magnésico, estearato cálcico y ácido esteárico. Las preparaciones que han de administrarse oralmente pueden incluir sustancias aromatizantes, tales como azúcares o extractos de vainilla.

15 Como preservativos se pueden utilizar p-hidroxibenzoato de propilo y alcohol bencílico. Las preparaciones pueden contener además sustancias tenso-activas, tales como mono-, di- y tri-ésteres de ácidos grasos superiores.

20 Ejemplos de ácidos con los cuales los compuestos pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, pudiendo emplearse también otros ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido gálico, ácido málico y ácido maleico.

30
10.7.69.

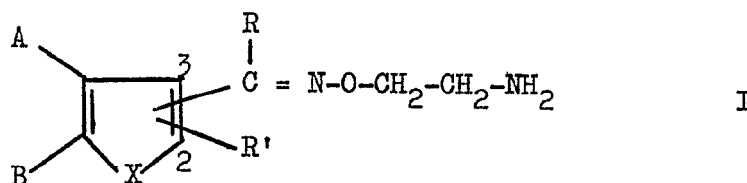
Los compuestos de acuerdo con la invención se

pueden producir por métodos conocidos.



La invención se refiere también a un método para producir nuevos éteres-oxima que se caracteriza por el hecho de que los compuestos de la fórmula I

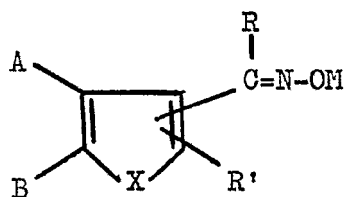
5



10 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cuya fórmula A y B juntos forman un grupo benzo, en cuyo caso $R' = H$ o CH_3 , $R = H$ o un grupo alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y $X = O$,
15 NH o S , o bien A y B representa, cada uno, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno (Cl, Br o I), en cuyo caso $X = S$, $R' = H$, un halógeno (Cl, Br o I) o CH_3 , y $R = H$, un alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, un cicloalcoholo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, m o p-clorofenilo, m,
20 p-diclorofenilo, tienilo-2 o 5-clorotienilo-2, si bien, cuando A y B representan cada uno un átomo de hidrógeno y X representa un átomo de azufre, R y R' pueden también representar, juntos, un grupo ortofenileno o un grupo trimetileno, en cuyo caso R' está unido en la posición 2, o un
25 grupo tienileno-2,3, en cuyo caso R' está unido en la posición 3.

Así pues, los compuestos según la invención pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II

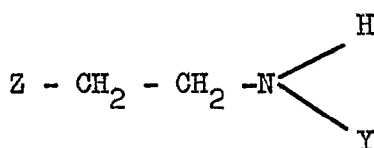
10.7.69.



II

5

donde M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de un metal alcalino, con un compuesto de la fórmula III



III

10

o una sal del mismo, en la que Z representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de cloro, o un grupo tosiloxi, e Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, si bien cuando Y representa un grupo acilo este grupo acilo se elimina por hidrólisis después de la reacción de copulación. El grupo acilo puede ser un grupo etoxicarbonilo o el grupo carbobenzoxi.

15

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado. Algunos de los disolventes adecuados son: alcoholes, tales como metanol; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona (M.E.K.); y éteres, tales como dioxano y éter del dimetilglicol. La eliminación de un acilo Y puede efectuarse, por ejemplo, con KOH disuelta en un alcohol, por ejemplo en etanol.

25

Cuando en la fórmula II M representa un átomo de hidrógeno, preferiblemente se añade un fijador de ácido a la mezcla de reacción. Fijadores de ácido adecuados son, entre otros, alcoholatos, carbonato potásico, carbonato sódico, aminas terciarias, piridina, etcétera.

30

10.7.69.

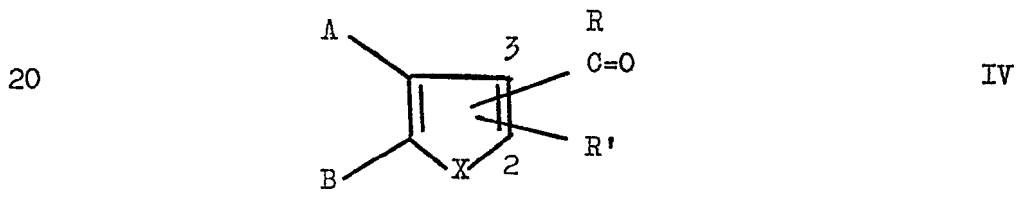


La temperatura de la mezcla de reacción puede variar dentro de límites relativamente amplios. En general, sin embargo, estará comprendida entre 0°C y 50°C.

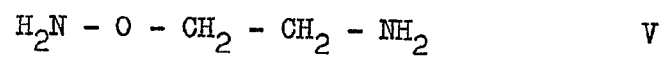
5 Las oximas de la fórmula II pueden obtenerse de las maneras usuales a partir de los correspondientes aldehidos o cetonas con ayuda de hidroxilamina. Los oximatos pueden producirse a partir de las oximas por adición de las últimas, en el caso de que puedan ser disueltas en alcohol, a una solución de alcoholato sódico o potásico o de hidróxido sódico o potásico en alcoholes.

10 Las aminas aciladas de la fórmula III pueden producirse a partir de la amina primaria o secundaria correspondiente y un cloruro de ácido disuelto, por ejemplo, en benceno.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV



25 en cuya fórmula los sustituyentes tienen los mismos significados que en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula V



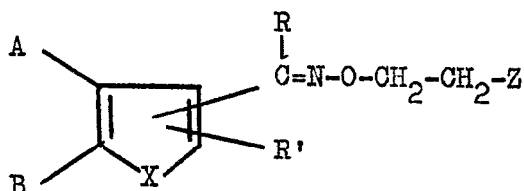
30 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente a la temperatura ambiente. Disolventes adecuados son, entre otros: alcoholes, piridina, dioxano, 10.7.69.



dimetilformamida, tetrahidrofurano, etcétera.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI

5



10

con amoníaco.

En la fórmula VI Z representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, o un grupo tosiloxi. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en medio alcohólico.

15

Las sustancias de partida de la fórmula VI pueden obtenerse haciendo reaccionar las oximas de la fórmula II (M = H) en presencia de un fijador de ácido con un compuesto halogenado de la fórmula VII

20



donde Z tiene el mismo significado que en la fórmula VI y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo.

EJEMPLOS

25

1. O-(2-aminoetil)-2-acetilbenzofuranoxima. HCl

8,75 g de 2-acetilbenzofuranoxima, y a continuación 20,5 g de bromhidrato de 2-bromoetilamina se añadieron, con agitación, a una solución de 4,60 g de sodio en 100 ml de etanol absoluto. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 1/2 horas, después de lo cual

30
10.7.69.



se decantó el precipitado de bromuro sódico producido. Se evaporó el filtrado en el vacío hasta que el disolvente se había eliminado en gran parte, después de lo cual se mezcló el residuo con aproximadamente 50 ml de agua y 50 ml de éter. Se agitó la mezcla, después de lo cual se separaron las capas producidas. La solución etérea se lavó dos veces con aproximadamente 30 ml de agua y se extrajo luego con 50 ml de ácido clorhídrico 2N. El extracto ácido se alcalinizó por medio de 75 ml de hidróxido sódico 2N y se extrajo luego tres veces con 50 ml de éter. La solución etérea resultante se lavó tres veces con 30 ml de agua y luego se secó sobre sulfato sódico. Después que se eliminó el éter en el vacío, se neutralizó el residuo básico con ácido clorhídrico alcohólico 2N. Después de diluir esta solución con éter dietílico absoluto, cristalizó la sustancia arriba mencionada. Una vez recristalizada a partir de una mezcla de etanol y éter dietílico, la sustancia tenía un intervalo de fusión comprendido entre 199,5°C y 201,5°C.

20 2. 0-(2-aminoetil)-3-acetilindoloxima. HCl

8,70 g de 3-acetilindoloxima se añadieron, con agitación, a una solución de 4,60 g de sodio en 125 ml de etanol absoluto. Después de disolverse la oxima, se añadieron 20,5 g de bromhidrato de 2-bromoetilamina a la mezcla, continuándose la agitación durante 2 horas. Se decantó a continuación el bromuro sódico precipitado y se evaporó el filtrado en el vacío. El residuo se agitó con agua y éter, y la capa etérea se separó y se lavó luego dos veces con agua. Se extrajo a continuación la capa etérea con 50 ml de ácido clorhídrico 2N. Este extracto de

30
10.7.69.



ácido clorhídrico se mezcló con 75 ml de hidróxido sódico 2N, y se extrajo posteriormente tres veces con 50 ml de éter. Esta solución etérea se lavó tres veces con 30 ml de agua, se secó luego sobre sulfato sódico y se evaporó después en el vacío. El residuo resultante se neutralizó con ácido clorhídrico etanólico 2N, después de lo cual la sustancia arriba mencionada cristalizó lentamente tras la adición de una pequeña cantidad de éter. Se decantó la sustancia y se recrystalizó a partir de una mezcla de etanol y éter. Punto de fusión, 174°C-177°C.

3. O-(2-aminoetil)-8-H-indeno [2,1-b]tiofeno-8-ona-oxima.

HCl

Una mezcla de 5,56 g de 8-H-indeno [2,1-b]tiofeno-8-ona, 4,91 g de diclorhidrato de O-(2-aminoetil)hidroxilamina y 2,71 g de acetato sódico se agitó a la temperatura ambiente con 175 ml de etanol y 20 ml de agua durante hora y media. La sustancia sólida se disolvió poco a poco en el disolvente. Se dejó en reposo la mezcla de reacción durante 18 horas y se evaporó luego en el vacío a una temperatura de 40°C aproximadamente. El residuo se mezcló con 150 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 175 ml en total de éter dietílico. La solución acuosa se alcalinizó luego con 30 ml de hidróxido potásico 2N y a continuación se extrajo con 200 ml en total de éter dietílico. El último extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El residuo obtenido después de la expulsión del disolvente por destilación bajo vacío, se disolvió en 15 ml de etanol absoluto y se neutralizó luego con ácido clorhídrico 2N en etanol. Después de la adición de una pequeña cantidad de éter a la solución neutralizada,

30
10.7.69.



cristalizó la sustancia arriba mencionada, teniendo un punto de fusión de 188°C, con descomposición.

4. 0-(2-aminoetil)-2-acetil-5-metiltiofenooxima. HCl

Una solución de 1,40 g de 2-acetil-5-metiltiofeno y 1,49 g de diclorhidrato de 0-(2-aminoetil) hidroxilamina en una mezcla de 5 ml de piridina seca y 10 ml de etanol absoluto se calentó a reflujo durante 3 horas y media. Se expulsaron después los disolventes por destilación a vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de agua y se lavó esta solución con 20 ml de éter dietílico. La solución acuosa se alcalinizó luego con 15 ml de hidróxido sódico 2N y se extrajo seguidamente tres veces con 30 ml en total de éter dietílico. Los extractos etéreos resultantes se lavaron luego tres veces con 5 ml de agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en el vacío. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de etanol absoluto y se neutralizó luego con ácido clorhídrico alcohólico 3N, con el resultado de que cristalizó el clorhidrato de la sustancia arriba mencionada. Por calentamiento de la mezcla y adición de 10 ml de etanol, se disolvió nuevamente el clorhidrato. Mezclando esta solución con 10 ml de éter absoluto, cristalizó de nuevo el clorhidrato. Se dejó en reposo la mezcla durante una noche en un refrigerador, y posteriormente se mezcló con 40 ml de éter absoluto. Se decantó la sustancia recristalizada, se lavó tres veces con éter absoluto y se secó; punto de fusión, 189°C-191°C.

5a. 0-(2-aminoetil)-2-hexanoiltiofenooxima. HCl

19,7 g de 2-hexanoiltiofenooxima se disolvieron en una solución de 4,6 g de sodio en 100 ml de etanol

30
10.7.69.



absoluto. La solución resultante se añadió, con agitación, a 20°C, a una mezcla de 60 ml de 1,2 dibromoetano en 50 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó entonces a 65°C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. Se decantó el precipitado formado y se concentró el filtrado en el vacío. Después de la adición de 200 ml de agua, el concentrado se extrajo dos veces con 100 ml de cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico, se concentró en el vacío y se destiló después bajo alto vacío (0,005 mm). El destilado contiene, además de la 2-hexanoiltiofenooxima, la O-(2-bromoetil)-2-hexanoiltiofenooxima.

5b. Una solución de 5 g de este destilado en 50 ml de etanol se mezcló con 50 ml de amoníaco concentrado. Esta mezcla se agitó luego en un recipiente cerrado a 65°C durante 16 horas y subsiguientemente se concentró en el vacío. El concentrado se mezcló con 50 ml de éter y se extrajo luego tres veces con 20 ml de ácido clorhídrico N. El extracto ácido se lavó con 50 ml de éter, se alcalinizó luego con 40 ml de hidróxido sódico 2N y se extrajo de nuevo tres veces con 30 ml de éter. Este extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico, se concentró, y el aceite residual se destiló bajo alto vacío. Se absorbió el destilado en éter dietílico y se neutralizó con ácido clorhídrico 2N en etanol, con el resultado de que cristalizó el clorhidrato de O-(2-aminoetil)-2-hexanoiltiofenooxima. Intervalo de fusión, 100-110°C.

6. La tabla siguiente se refiere a cierto número de sustancias de acuerdo con la invención, preparadas por métodos A, B o C, e indica sus puntos de fusión y sus pro

30
10.7.69.

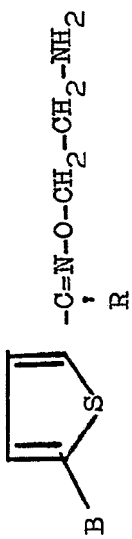


5 propiedades farmacológicas. El método A consistía en una reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III; el método B consistía en una reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V; el método C consistía en una reacción de un compuesto de la fórmula VI con amoníaco. Por estos métodos se obtuvieron las siguientes sustancias.

10.7.69.

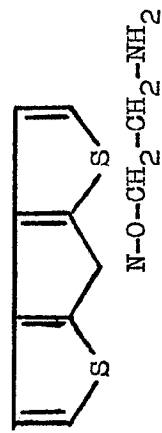
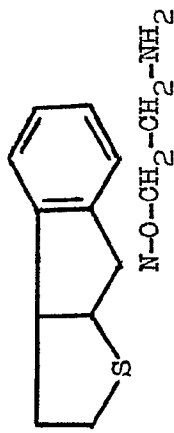
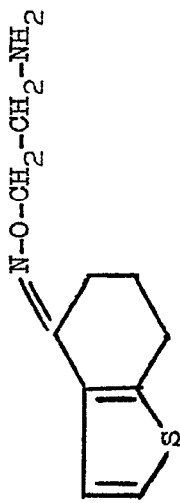
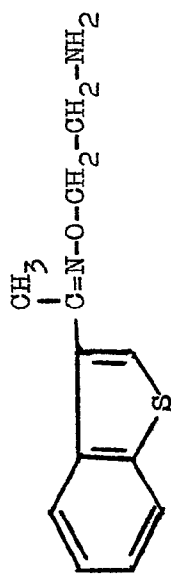
10.7.69.

TABLA

Sustancia	Método	punto de fusión de la sal de HCl, en °C	Sedante	anti-convulsivo	anti-depresivo	
	B					
	R					
	H	A	160-161	-	+	+
	Cl	A	228, 5-230, 5	-	+	+
	CH ₃	B	189-191	-	+	+
	CH ₃	A	112-115	+	+	+
	ciclopropilo	C	100-110	-	+	+
	n.C ₅ H ₁₁	A	146-150	-	+	+
	C ₆ H ₅	A	192-194	-	+	+
	tienilo-2	A	115-116 maleato	-	+	-



10.7.69.



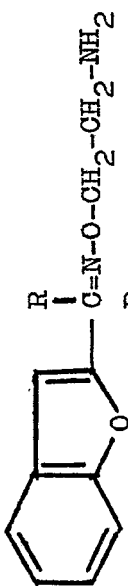
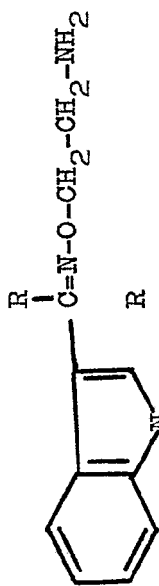
(Continuación)

A	249-251	-	+	+	+
A	209-211	-	+	+	+
B	188 con desc.	+	+	+	+
B	205 con desc.				+



10.7.69.

(Continuación)

	A	199,5-201,5	+	+	+
	B	base, aceite	-	-	-
	A	174-177	-	-	+
	B	base, aceite	-	-	+
	B	base, aceite	-	-	+
	B	base, aceite	-	-	+

- = inactivo o muy poco activo

+ = activo



15 JUL



TABLETA

- 50 mg de O-(2-aminoetil)-2-acetilbenzofuranoxima. HCl
- 335 mg de lactosa
- 60 mg de almidón de patata
- 5 25 mg de talco
- 5 mg de estearato magnésico
- 5 mg de gelatina

SUPOSITORIO

- 50 mg de O-(2-aminoetil)-3-acetilindoloxima. HCl
- 10 1500 mg de material para supositorios.

LIQUIDO INYECTABLE

- 25 g de O-(2-aminoetil)-8H-indeno[2,1-b]tiofeno-8-ona-oxima. HCl
- 1,80 g de p-hidroxibenzoato de metilo
- 0,20 g de p-hidroxibenzoato de propilo
- 15 9,0 g de cloruro sódico
- 4,0 g de polisorbato 80 U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos)
- agua, hasta 1000 ml.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 18 de Julio de 1.968, bajo el número 68.10133, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

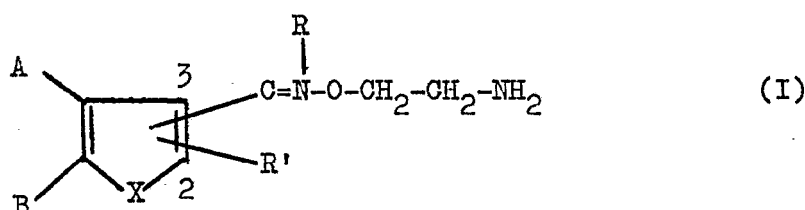
REIVINDICACIONES

24 Los puntos de invención propia y nueva que se
10.7.69. presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten



te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un método para preparar nuevos éteres-oxi-
ma, que se caracteriza por el hecho de que, de acuerdo con
métodos conocidos para preparar compuestos de este tipo,
y de acuerdo con métodos análogos, se preparan compuestos
de la fórmula I



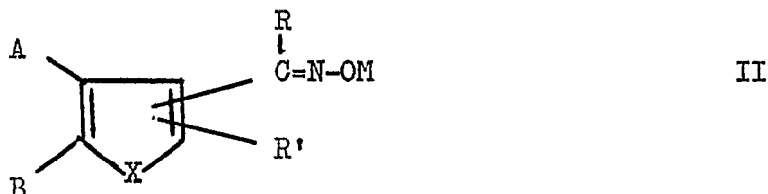
10 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables
de los mismos, en cuya fórmula A y B, juntos, forman un
grupo benzo, en cuyo caso $R' = H$ o CH_3 , $R = H$ o un grupo
alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y $X = O$,
NH o S, o bien A y B representan, cada uno, un átomo de
hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno (Cl,
Br o I), en cuyo caso $X = S$, $R' = H$, un halógeno (Cl, Br
15 o I), o CH_3 , y $R = H$, un grupo alcohilo que contiene de 1
a 5 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo que contiene
de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, m- o p-clo
rofenilo, m,p-diclorofenilo, tienilo-2 ó 5-clorotienilo-2,
si bien, cuando A y B representan, cada uno, un átomo de
20 hidrógeno y X es un átomo de azufre. R y R' pueden repre-
sentar también, juntos, un grupo ortofenileno o un grupo
trimetileno, en cuyo caso R' está unido en la posición 2,
o un grupo tienileno-2,3, en cuyo caso R' está unido en
la posición 3.

25
10.7.69.

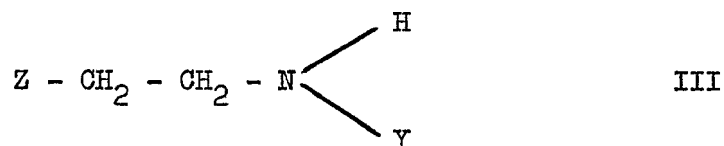
2.- Un método como el reivindicado en la Rei-



vindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula II

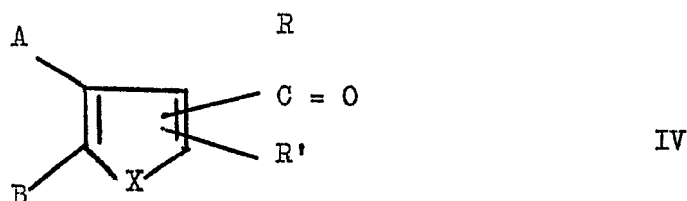


se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



5 o una sal del mismo, en cuya fórmula los sustituyentes tienen los mismos significados que en la fórmula I y M es un átomo de hidrógeno o de un metal alcalino, Z es un átomo de halógeno o un grupo tosiloxi, Y es H o un grupo acilo y, cuando Y representa un grupo acilo, este grupo se elimina por hidrólisis después de la reacción de copulación.

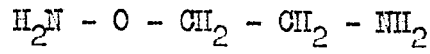
10 3.- Un método como el reivindicado en la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula IV



15 en cuya fórmula los sustituyentes tienen los mismos significados que en la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V

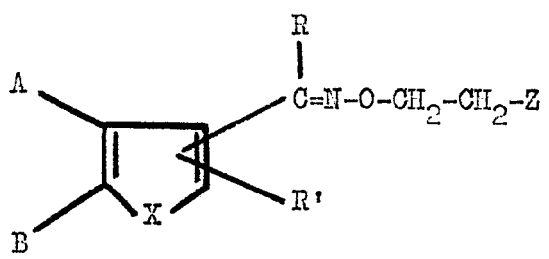
10.7.69.

16 MAR 1971



V

4.- Un método como el reivindicado en la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula VI



VI

5 en el cual los sustituyentes tienen los mismos significados que en la fórmula I y Z es un átomo de halógeno o un grupo tosiloxi, se hace reaccionar con amoníaco.

5.- Un método para preparar nuevos éteres-oxima.

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

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

16 MAR 1971

Madrid,

P. A.

Alberto de...
Por Poder...

G.D.S.
11.3.71.