



ESPAÑA

-7 ABR 1978
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

ES	11	NUMERO	462.346	10	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	8 SEPTIEMBRE 1977		

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		2251/CI-1682/1976	27 Agosto 1976		Hungría
		2251/CI-1682/1976	26 Abril 1977		"

54	FECHA DE PUBLICIDAD	55	CLASIFICACION INTERNACIONAL	56	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		---

57	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para preparar derivados de amidoxima"

58	SOLICITANTE (S)
	CHINONIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.

59	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-5, Tó-utca, Budapest 1045, Hungría

60	INVENTOR (ES)
	Kálmán Takács, Péter Literáti Nagy, Ilona Kiss, née Ajzert, Antal Simay, Mátyás Szentiványi, Sándor Virág y Katalin Faragó, née Botos

61	TITULAR (ES)

62	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

20153-77 AG/NY - Case 520
EX-HU-II

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do
miciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest 1045, Hungría, por "Pro
cedimiento para preparar derivados de amidoxima", con prio
ridad de las solicitudes húngaras 2251/CI-1682/1976 y 2251/
CI-1682/1976, de fechas 27 Agosto 1976 y 26 Abril 1977, res
pectivamente. - - - - -

10.

MEMORIA DESCRIPTIVA

15.

La presente invención se refiere a la preparación
de nuevos derivados de amidoxima y de sus sales farmacéutica
mente aceptables. Según otro aspecto de esta invención, se re
fiere a la preparación y uso de composiciones farmacéuticas
que comprenden uno o más de los anteriores compuestos prepa
rados según la invención y a métodos de tratar angiopatía
diabética y, en algunos casos, hipertensión en mamíferos.
Algunos de los compuestos preparados y utilizados según la
invención presentan también actividad bloqueadora alfa. - -

20.

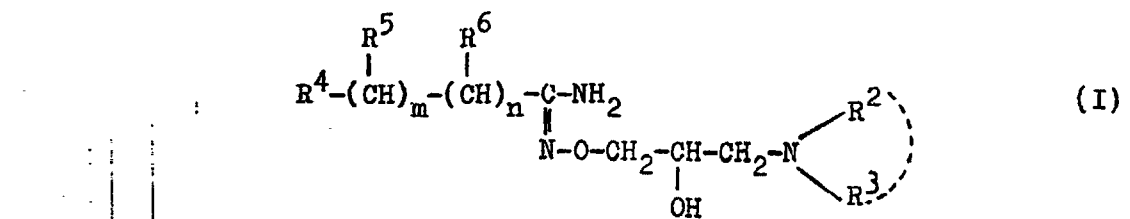
La diabetes mellitus es una de las enfermedades

- metabólicas más frecuentes y su principal síntoma es la desorganización del equilibrio del metabolismo de los hidratos de carbono en el organismo. Sin embargo, este síntoma es acompañado frecuentemente por desórdenes vasculares patológicos, por ejemplo por estenosis vasculares de las extremidades, por cambios patológicos de los vasos de la zona del ojo, etc. Actualmente se conocen numerosos compuestos en la técnica, incluyendo la insulina, para disminuir la hiperglicemia pero en el tratamiento de angiopatía diabética, que es una enfermedad concomitante, los resultados son muy moderados cuando se utilizan los preparados farmacéuticos conocidos, disponibles comercialmente. La razón de ello es que, como consecuencia de la diabetes mellitus, los puntos receptores adrenérgicos de los vasos sufren cambios esenciales y, por ello, las reacciones adrenérgicas inducidas por los preparados farmacéuticos en un diabético son diferentes de las reacciones en un organismo no diabético [Nature New Biology, 243, No. 130, 276 (1973); Szemészet, 111, 23 (1974); Endocrinology, 93, 752 (1973)]. Con el aumento cuantitativo del metabolismo los puntos receptores adrenérgicos alfa de los vasos se transforman en receptores beta. La transformación de los receptores es debida a un compuesto modulador [Amer. J. Physiol., 218, 869 (1970)]. Cuando este compuesto se añade a un receptor alfa los antagonistas alfa ya no son eficaces dado que el receptor se ha transformado en receptor beta. La sensibilidad original alfa puede devolverse añadiendo también un bloqueador beta. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

5. En los casos en que aparece un cambio cualitativo en el metabolismo se ha hallado que los antagonistas alfa (por ejemplo noradrenalina) conservan su actividad pero que su efecto puede ser inhibido por los bloqueadores beta. Este es el primer cambio funcional que aparece en un organismo diabético y que puede detectarse ya al cabo de unas 24 horas de la administración de alloxan (hexahidrotetracetopirimidina). La fuente de los cambios característicos de la diabetes es una imperfecta transformación de los receptores alfa-beta provocada por la formación de un modulador irregular. - - - - -

10. Los inventores han descubierto ahora que ciertos derivados de amidoxima y sus sales farmacéuticamente aceptables no presentan efecto o sólo lo presentan en pequeño grado sobre las reacciones adrenérgicas de los vasos sanos, mientras que tienen una fuerte influencia sobre los receptores adrenérgicos que sufrieron un cambio patológico debido a la diabetes mellitus. - - - - -

15. En resumen los compuestos preparados y utilizados según esta invención pueden representarse por medio de la fórmula general I - - - - -



en que - - - - -

5. R^2 es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono; - - - - -

R^3 es alquilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono, cicloalquilo o fenilo opcionalmente substituido con hidroxilo o fenilo; o - - - - -

10. R^2 y R^3 pueden formar conjuntamente un anillo de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente también otros heteroátomos y/o que está fusionado con otro anillo; - - - - -

15. R^4 es un grupo cicloalquilo, aromático o heteroaromático, opcionalmente substituido con uno o más halógenos, alcoxi o alquilo y/o fusionado con otro anillo, preferentemente fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazolilo; - - - - -

20. R^5 es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo o fenilo opcionalmente substituido con halógeno, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono; - - - - -

R^6 es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro

átomos de carbono o fenilo; - - - - -

m = 0, 1 ó 2; - - - - -

n = 0, 1 ó 2. - - - - -

5. La invención comprende también la preparación y uso de las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores compuestos. - - - - -

10. Los compuestos preparados y utilizados según la invención presentan ante todo una actividad bloqueadora beta selectiva y por ello pueden hallar aplicación en el tratamiento de la angiopatía diabética. Algunos de los compuestos que se hallan dentro del alcance de la invención son también útiles agentes hipotensores y/o poseen una actividad bloqueadora alfa. - - - - -

15. Pueden verse, por ejemplo, ilustraciones típicas de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales haciendo referencia a los siguientes Ejemplos 1 a 33. El grupo $-NR^2R^3$ preferido es el grupo piperidino y los substituyentes R^4 preferidos son fenilo o piridilo substituido con un alcoxi. Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general I son: - - - - -

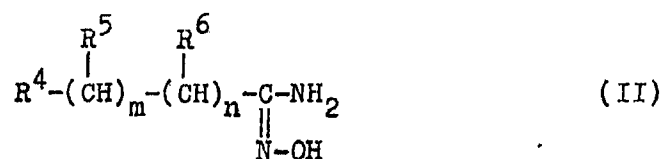
20. dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima; y - - - - -

dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotinamidoxima. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar - - - - -

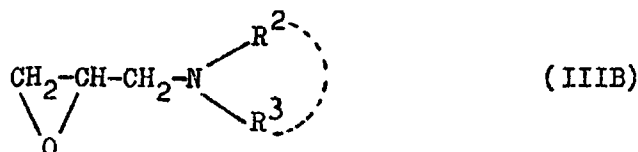
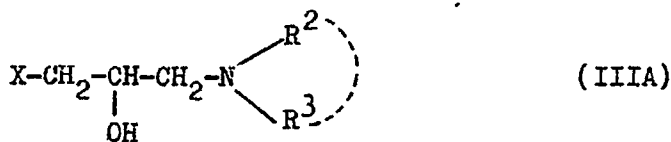
5.

a) amidoximas de la fórmula general II - - - - -



en que - - - - -

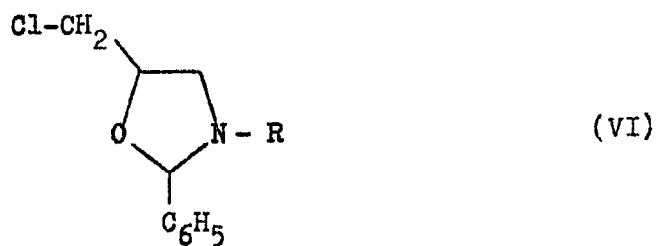
R^4 , R^5 , R^6 , n y m son como se ha definido anteriormente, con aminas de la fórmula general IIIA o IIIB - -



10.

en que R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente y

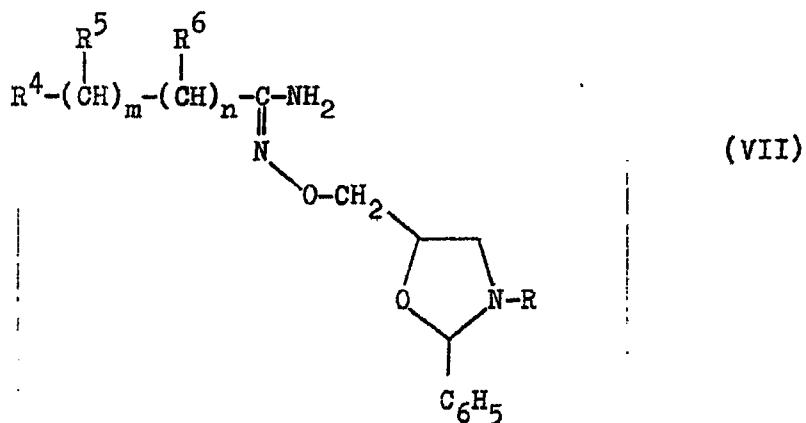
X es halógeno, - - - - -



en que -----

R tiene el mismo significado que el dado para R² y R³
excepto hidrógeno, -----

e hidrolizando los compuestos de la fórmula general VII --



5. sin aislamiento; -----

siendo seguidas opcionalmente dichas etapas (a), (b) o (c)
por la transformación de los compuestos de la fórmula gene-
ral I inicialmente obtenidos en sus sales farmacéuticamente
aceptables con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados y/o
10. liberando las bases libres de las sales inicialmente obteni-
das. -----

Los compuestos de la fórmula general III pueden prepararse haciendo reaccionar epíclorhidrina con aminas de una manera conocida en sí. - - - - -

5. La etapa a) puede efectuarse preferentemente conduciendo la reacción en un medio acuoso, en un disolvente orgánico que contiene agua (por ejemplo en una disolución acuosa de alcohol) o en disolventes inorgánicos, preferente-
mente a de unos 0 a unos 140°C. - - - - -

10. También se puede actuar haciendo reaccionar las amidoximas de la fórmula general II con alcoholatos de alcalinos en un medio seco y añadiendo la disolución alcohólica de las aminas de la fórmula general III a la disolución que contiene las sales de amidoxima formadas, gota a gota. La reacción se realiza preferentemente en la gama de unos 0° a
15. 100°C, bajo agitación. - - - - -

20. Según otra alternativa, las sales de las amidoximas de la fórmula general II se preparan con hidróxidos de alcalinos, preferentemente hidróxido sódico o potásico, en un disolvente orgánico no miscible en agua, por ejemplo benceno, tolueno, xileno. La formación de sal se efectúa a la temperatura de ebullición del disolvente, el agua separada se elimina del sistema por destilación azeotrópica, se añade subsiguientemente la disolución de las aminas de la fórmula general III y la mezcla de reacción se hierve durante
25. otro período determinado. - - - - -

Según otra realización de la etapa a) la reacción se realiza en un medio acuoso, añadiendo la disolución o suspensión acuosa alcalina de las amidoximas a los compuestos de la fórmula general III, bajo agitación. La reacción se realiza preferentemente en las gamas de unos 0° a unos 60°C y la amidoxima se disuelve o suspende preferentemente en una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5-20%. La reacción puede realizarse también en una mezcla de disolvente orgánico-agua, añadiendo por ejemplo la disolución o suspensión acuosa alcalina de la amidoxima a la disolución alcohólica o en dioxano de un compuesto de la fórmula general III, gota a gota. La reacción puede realizarse también en orden inverso, cuando se añade el otro compuesto a la disolución o suspensión alcalina de la amidoxima. - - - - -

Según la etapa b) de la invención se hacen reaccionar amidoximas de la fórmula general II con epíclorhidrina en presencia de una base. Si se desea, puede separarse el compuesto epóxido formado durante la reacción; sin embargo es más favorable efectuar la reacción en una etapa de síntesis, sin separar el intermedio. La reacción se realiza en un medio acuoso u orgánico, en un disolvente orgánico que contiene agua o en coexistencia de dos fases disolventes, a una temperatura de unos -10° a unos +100°C. - - - - -

Según una realización de este proceso o etapa, la reacción se realiza en un medio acuoso alcalino, por adición a la disolución o suspensión acuosa alcalina de las amidoxi

mas de 1 a 4 moles de epíclorhidrina. La adición de la epíclorhidrina se logra a de -10° a $+60^{\circ}\text{C}$, bajo agitación, en una o más porciones, o por adición gota a gota. Puede invertirse el orden de adición, puesto que la disolución o suspensión acuosa alcalina de la amidoxima se añade a la epíclorhidrina o la amidoxima se añade a la disolución o suspensión acuosa alcalina de la epíclorhidrina. El intermedio de la fórmula general V se elimina opcionalmente por extracción con un disolvente no miscible en agua. Sin embargo, es más favorable hacer reaccionar los intermedios de la fórmula general V con las correspondientes aminas sin separación previa. - - - - -

Si la substancia de partida a base de oxima es ligeramente soluble en la disolución acuosa alcalina, la reacción también puede efectuarse en un disolvente orgánico que contenga agua, por ejemplo en alcoholes acuosos o en dioxano acuoso. Si se desea, la reacción puede realizarse también en coexistencia de dos fases disolventes o en presencia de un agente emulsionante, por disolución de la epíclorhidrina en un disolvente orgánico no miscible en agua, por ejemplo en benceno o éter, añadiendo la disolución obtenida a la disolución o suspensión acuosa alcalina de la amidoxima. El orden de adición de los reaccionantes puede también invertirse en este caso. - - - - -

La etapa o proceso b) de la invención puede efectuarse también en disolventes secos, preferentemente en al-

coholes secos. En este caso, se prepara una sal de metal al
calino de la amidoxima, preferentemente por disolución de
la amidoxima en la disolución alcohólica de un alcoholato
de alcalino. Después de adición de la epíclorhidrina, la
5. mezcla de reacción se deja reposar a de 0° a 20°C durante
uno a cinco días, después de lo cual se añade la amina ade-
cuada y se realiza la reacción a temperatura ambiente o ba-
jo calentamiento de la mezcla de reacción. Como disolventes
secos pueden también emplearse, además de los alcoholes,
10. otros disolventes orgánicos, por ejemplo acetona, dimetil-
sulfóxido, dimetilformamida, etc., o las mezclas de los mis-
mos. - - - - -

Cuando se realiza la etapa o proceso c) se utili-
zan como sales de metal alcalino de las amidoximas de la
15. fórmula general II, preferentemente, sales sódicas y la
reacción se realiza preferentemente en alcanoles. La hidró-
lisis de los intermedios de la fórmula general VII se reali-
za preferentemente con ácidos. Los compuestos de la fórmula
general VI pueden prepararse aplicando el proceso descrito
20. en la patente DT OS-2 018 263. - - - - -

Los productos de la fórmula general I pueden sepa
rarse y purificarse según procesos convencionales, tales
como por ejemplo por cristalización o extracción cuando se
utiliza un medio acuoso. Si se emplea un disolvente orgáni-
25. co, el producto se cristaliza o el disolvente se evapora y
el producto se lava subsiguientemente con agua y se seca. Los

5. productos pueden prepararse también en forma de sus sales o pueden formarse sales a partir de las bases separadas por tratamiento con uno o dos equivalentes de un ácido mineral o de un ácido orgánico, preferentemente con ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden separarse las bases libres de las sales obtenidas. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general I han sido valorados como bloqueadores beta generales mediante ensayo utilizando preparados de anillos de tráquea [J. Pharmacol. Exp. Therap., 90, 104 (1974)] y músculos papilares de gatos. - - - - -

Los ensayos de la actividad bloqueadora beta selectiva en los preparados de espiral de aorta de rata se realizaron de la forma siguiente: - - - - -

15. El tórax del animal se abrió y se sacó la aorta toránica que se cortó en espiral. Se registraron los movimientos de la espiral dispuesta recta, mediante un registrador isotónico en dos cilindros recubiertos de polvo. En el primer cilindro se registraron las reacciones del control y
20. en el segundo cilindro las reacciones de la aorta de rata tratada con Streptosoticine [2-(3-nitroso-3-metilureído)-2-desoxi-D-glucosa]. La reacción fue positiva cuando la curva dosis-efecto de la noradrenalina no fue influenciada por el compuesto ensayado en el preparado de control, mientras se
25. inhibía en la aorta diabética el efecto. Los compuestos de

la presente invención presentaron en general una actividad selectiva, lo que significa un fuerte efecto bloqueador beta en las aortas diabéticas y ningún efecto o un ligero efecto en los ensayos normales. Algunos de los compuestos ensayados presentaron actividad bloqueadora alfa en aortas normales. - - - - -

5.

Ensayando el producto del Ejemplo 2, [dihidroclo-
ruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetoxife-
nilacetamidoxima], se obtuvieron los siguientes resultados:

10.

Se valoraron los valores pd_2 (menos logaritmo de la dosis correspondiente a la mitad de la eficacia máxima). La media de cinco ensayos subsiguientes calculada de la diferencia de los valores pd_2 en espiral de aorta diabética fue $\bar{x} = 1,31$. El valor correspondiente a la espiral normal

15.

fue $\bar{x} = 0,52$. En la tráquea del conejo de Indias, 10 gamma de la substancia ensayada disminuyeron el efecto de 0,01 gamma/ml de isoprenalina [D,L-1-(3,4-dihidroxifenil)-2-iso-
propilaminoetanol] a la mitad de su valor original. En el

20.

útero de rata pretratado con Streptosotocine el compuesto ensayado no tuvo efecto cuando se empleó a una concentración de 100 gamma/ml. A una concentración de 50 gamma/ml el compuesto ensayado puso en movimiento el preparado de útero de la rata no tratada, que se detuvo por medio de noradrenalina. Este efecto es idéntico al efecto de 0,5 ug/ml de inde

25.

rale [1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-propano-2-ol]. En bandas aisladas de fondo gástrico de rata tratadas con

5. Streptosotocine el compuesto ensayado no presentó efecto a una concentración de 10 gamma/ml; por el contrario a 0,01 gamma/ml de isoprenalina, se observó una relajación de 25 mm. En bandas aisladas de fondo gástrico de rata que no se habían pretratado incluso una concentración de 100 gamma/ml del compuesto de ensayo no tuvo efecto en la curva dosis-efecto de la isoprenalina, lo que significa que presentó un fuerte efecto bloqueador beta en muestras diabéticas y un ligero efecto en ensayos normales. - - - - -

10. El tiempo de supervivencia a la hipoxia se prolongó en un orden de magnitud por medio del compuesto de ensayo. - - - - -

15. La taquicardia inducida con isoprenalina fue también ligeramente influenciada por el compuesto de ensayo. A los 5 minutos de administración de una dosis i.v. de 10 mg/kg la frecuencia cardíaca aumentó en 10% y 5 minutos después de la administración de una dosis i.v. de 100 mg/kg aumentó en 3%. - - - - -

20. Los ensayos realizados en el producto del Ejemplo 5 [dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotamidoxima] suministraron los siguientes resultados: - -

El valor medio calculado de las diferencias de los valores PD_2 en espiral de aorta diabética fue $\bar{x} = 1,25$. El valor correspondiente del ensayo de control fue $\bar{x} = 0,57$.

El compuesto de ensayo utilizado a una concentración de 50 gamma/ml disminuyó el efecto de 0,001 gamma/ml de isoprenalina desde 16 mm a 5 mm. Cuando se empleó a una concentración de 100 gamma/ml compensó totalmente el efecto de 0,001 gamma/ml de isoprenalina y disminuyó el efecto de 0,01 gamma/ml de isoprenalina desde 28 mm a 19 mm. - - - - -

10. Se realizaron ensayos para determinar si las contracciones provocadas por noradrenalina en los preparados en espiral de aorta de animales diabéticos tratados con Streptosotocine y no tratados, respectivamente, podían ser compensadas con inderale. Para el control se eligieron animales en los que no tuvo lugar transformación de receptores. En el caso de los animales tratados con Streptosotocine la diferencia media entre los valores pD_2 (antes y después de la administración de inderale) de las curvas dosis-efecto de la noradrenalina fueron como sigue: $\bar{x} = 1,0335$; $S\bar{x} = 0,0829$; $t = 3,5885$; $p < 0,01$; $n = 8$. En preparados no diabéticos el inderale no tuvo efecto en las contracciones provocadas por noradrenalina. - - - - -

20. Se realizaron ensayos para valorar si puede hallarse un compuesto entre los compuestos estructuralmente próximos a los bloqueadores beta que tenga un efecto en la espiral de aorta de un animal diabético similar al del inderale sin ejercer ninguna influencia substancial en las reacciones beta normales. En otras palabras, se intentó hallar un compuesto que tuviera un efecto específico en el efecto beta mo

dificado que aparece en los vasos diabéticos. En el siguiente ensayo los compuestos ensayados, preparados y utilizados según la invención, fueron los siguientes: - - - - -

5. NP-18: dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetilfenilacetamidoxima - - - - -

NP-51: dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotamidoxima. - - - - -

10. En la espiral de aorta de animales tratados con Streptosotocine la diferencia entre los valores PD_2 antes y después de la administración de una dosis de $1 \mu\text{g/ml}$ de "NP-18" fue:
 $\bar{x} = 0,6422$; $S\bar{x} = 0,129$; $t = 4,9783$; $p < 0,01$; $n = 6$. - - -

15. Los inventores han hallado que si las transformaciones iniciales de receptor son inhibidas por adición de compuestos "NP-18" ó "NP-51", no tienen lugar cambios histológicos finales. Aproximadamente el 60% de las ratas pertenecientes a la cepa CFY utilizadas durante los ensayos se hallaron en un estado diabético latente que se detectó con ensayos de carga de azúcar. En una parte de estos animales (peso = 4 a 500 g) se detectó macroangiopatía y microangiopatía.

20. En los animales que se trataron con los compuestos "NP-18" ó "NP-51", de un peso de 200 g la microangiopatía no se desarrolló aunque alcanzaron el peso de 500 g y el grado de macroangiopatía fue también considerablemente menor. - -

Se ha hallado que aunque el "NP-18" y el "NP-51"

5. inhibieron el efecto de la isoprenalina en la tráquea del conejo de Indias, ejercieron un efecto menor en 4 órdenes de magnitud que el inderale. Estos compuestos no presentaron efecto significativo en el valor de la presión de la sangre, de la frecuencia cardíaca, del volumen y de $dp./dt.$ de los gatos anestesiados. No influenciaron el efecto de la isoprenalina con respecto a los anteriores parámetros y provocaron bradicardia y aumento de $dp./dt.$ sólo a la dosis de $100 \mu g/kg$. El efecto fue similar al de una dosis de $0,5 \mu g/kg$ de inderale. - - - - -

10. La diferencia entre la actividad bloqueadora beta de los nuevos compuestos de la fórmula general I y el inderale en el músculo papilar del gato fue también de 4 órdenes de magnitud. Ejercieron influencia en el íleon del conejo de Indias sobre el efecto del cloruro de bario y la acetilcolina sólo a una dosis de 50 a $100 \mu g/ml$. Ni el compuesto "NP-18" ni el compuesto "NP-51" tuvieron influencia alguna en la suspensión de ratones en una varilla giratoria. -

15. DL_{50}

20.	NP-18:	165 mg/kg i.v. ratón
	NP-51:	123 mg/kg i.v. ratón

25. Los compuestos de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables hallan su aplicación en la terapia en forma de preparados farmacéuticos, en los que el ingrediente activo está acompañado por los vehículos farma-

céuticos convencionales. Las preparaciones pueden ser en forma de tabletas, grageas, inyecciones, cápsulas, etc. - -

Otros detalles de la invención se hallarán en los siguientes Ejemplos no limitativos: - - - - -

5.

Ejemplo 1

Se disolvieron 2,3 g de sodio en 200 ml de etanol absoluto y se añadieron 13,6 g de benzamidoxima. Entonces se añadió gota a gota, a la temperatura de ebullición de la mezcla, una disolución de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano --preparado a partir de 9,3 g de epiclorhidrina y 8,5 g de piperidina, de manera conocida en sí-- en 50 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se reflujo durante ocho horas, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se le añadieron 100 ml de disolución de hidróxido sódico al 5% y el producto aceitoso se extrajo con benceno. Al evaporar el extracto de benceno se obtuvieron 9,2 g de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxima, que fundían a 97°C (a partir de diisopropiléter). - - - - -

10.

15.

Peso molar: 277,35

20.

Análisis elemental:

Calculado: C = 64,95%; H = 8,36%; N = 15,15%;

Hallado: C = 64,69%; H = 8,46%; N = 14,87%.

La sal dihidrocloruro del producto se precipita de

la disolución en isopropanol por introducción de ácido clorhídrico gaseoso o adición de la disolución alcohólica de ácido clorhídrico. Punto de fusión: 212° a 214°C (isopropanol). - - - - -

5. Peso molar: 350,29

Análisis elemental para $C_{15}H_{25}N_3O_2Cl_2$:

Calculado: $Cl^- = 20,24\%$;

Hallado: $Cl^- = 19,90\%$.

$DL_{50} = 70,5$ mg/kg i.v. en ratones.

10. La sal de ácido nicotínico del producto obtenido se prepara en disolución de etanol absoluto por adición de benceno, cuando la sal cristaliza. Punto de fusión: 112°C (a partir de metiletiletona). - - - - -

Peso molar: 400,46

15. Análisis elemental para $C_{21}H_{28}N_4O_4$:

Calculado: C = 62,98%; H = 7,05%; N = 14,00%;

Hallado: C = 62,84%; H = 7,11%; N = 13,76%.

20. La sal dihidrocloruro presentó una ligera actividad bloqueadora alfa en sujetos normales y una fuerte actividad bloqueadora beta en ensayos diabéticos que se realizaron como se ha descrito en la parte introductoria de la memoria. - - - - -

$DL_{50} = 70,5$ mg/kg i.v. en ratones.

Ejemplo 2

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1 pero partiendo de 3,4-dimetoxifenilacetamidoxima y de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano, se preparó dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima. Punto de fusión: 202° a 203°C (a partir de etanol absoluto). - - - - -

Peso molar: 424,38

Análisis elemental para $C_{18}H_{31}N_3O_4Cl_2$

10. Calculado: C = 50,94%; H = 7,36%; N = 9,90%; Cl = 16,71%;
Hallado: C = 50,80%; H = 7,57%; N = 9,84%; Cl = 16,42%.
DL₅₀ = 165 mg/kg i.v. (en ratones).

15. Puede observarse una ligera actividad bloqueadora beta en espirales de tráquea y en músculos papilares. El efecto en músculos papilares a una dosis de 100 µg/ml es idéntico al efecto provocado por 0,05 µg/ml de inderale. En el fondo gástrico a una concentración de 100 µg/ml el compuesto no tuvo influencia alguna en la actividad de la isoprenalina. En la espiral de aorta de un animal diabético,
20. sin embargo, se observó una inhibición de un orden de magnitud. - - - - -

Ejemplo 3

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1 pero partiendo de 3,4-dimetoxifenilacetamidoxima y de 3-(1,2,

3,4-tetrahidro-2-isoquinolil)-2-hidroxil-1-cloropropano, se preparó dihidrocloruro de O- $\overline{3}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolil)-2-hidroxi-1-propil-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima. Punto de fusión: 189°C (a partir de isopropanol). - - -

5. Peso molar: 472,40

Análisis elemental para $C_{22}H_{31}N_3O_4Cl_2$:

Calculado: C = 55,93%; H = 6,61%; N = 8,89%; Cl = 15,01%;

Hallado: C = 55,89%; H = 6,82%; N = 8,64%; Cl = 14,75%.

Ejemplo 4

10. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano, se obtuvo dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 228° a 230°C (a partir de isopropanol). - - - - -

15.

Análisis elemental para $C_{23}H_{33}N_3O_2Cl_2$:

Calculado: C = 60,79%; H = 7,32%; N = 9,25%; Cl = 15,60%;

Hallado: C = 60,45%; H = 7,25%; N = 8,94%; Cl = 15,79%.

Ejemplo 5

20. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1 pero partiendo de nicotinamidoxima y de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano, se preparó dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotinamidoxima. Punto de fusión:

204°C (a partir de etanol absoluto). - - - - -

Peso molar: 351,27

Análisis elemental para $C_{14}H_{24}N_4O_2Cl_2$:

Calculado: C = 47,87%; H = 6,89%; N = 15,95%; Cl = 20,19%;

5. Hallado: C = 47,59%; H = 7,00%; N = 15,64%; Cl = 19,89%.

DL₅₀ = 123 mg/kg i.v. (en ratones).

El producto de este Ejemplo presentó una ligera actividad bloqueadora beta en ensayos normales. - - - - -

10. La sal de ácido nicotínico del producto se precipita a partir de acetato de etilo. Punto de fusión: 111°C (a partir de acetato de etilo). - - - - -

Peso molar: 401,46

Análisis elemental para $C_{20}H_{27}N_5O_4$:

Calculado: C = 59,83%; H = 6,77%; N = 17,44%;

15. Hallado: C = 59,80%; H = 6,92%; N = 17,23%.

DL₅₀ = 250 mg/kg i.v. (en ratones).

El producto presenta una fuerte actividad bloqueadora beta en espiral de aorta diabética. - - - - -

Ejemplo 6

20. A 17,8 g de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano se añade la disolución de 10,45 g de 3,4-dimetoxifenilacetamidoxima en 40 ml de hidróxido sódico al 10% --preparada

- con calentamiento-- a temperatura ambiente, bajo agitación y gota a gota en media hora. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante ocho horas y se deja reposar durante la noche. El producto aceitoso obtenido se extrae con benceno, el extracto se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. A partir de la disolución de acetato de etilo de los restantes 10,5 g de O-(3-piperidino-2-hidroxil-1-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima, cristaliza dihidrocloruro al introducir ácido clorhídrico gaseoso. El producto es idéntico al producto del Ejemplo 2. Punto de fusión: 201° a 203°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 7

- A la disolución en benceno de 8,8 g de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano se le añade a temperatura ambiente, bajo agitación, gota a gota y en media hora, la disolución de 5,2 g de 3,4-dimetoxifenilacetamidoxima en 40 ml de disolución de hidróxido sódico al 10% --preparada bajo calentamiento--. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otras ocho horas y se deja reposar durante la noche. La fase bencénica se separa y la fase acuosa se extrae con benceno. La disolución bencénica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. A partir del residuo, utilizando el método indicado en el Ejemplo 6 para la preparación de la sal de ácido clorhídrico, se obtiene sal dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima. El compuesto es idéntico
- 15.
- 20.
- 25.

co al producto del Ejemplo 2. - - - - -

Ejemplo 8

5. A 8,8 g de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano se le añade, bajo agitación, gota a gota y en media hora, la disolución de 5,2 g de 3,4-dimetoxifenilacetamidoxima en 40 ml de disolución de hidróxido sódico al 10% y 40 ml de me-
tanol, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante las ocho horas siguientes y se deja reposar durante la noche. Después de evaporar el metanol, se realiza la extracción
10. con benceno y la reacción de formación de sal como se ha descrito en el Ejemplo 7. Se obtiene dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxil-1-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima que es idéntico al producto del Ejemplo 2. - - - - -

Ejemplo 9

15. A 2,72 g de benzamidoxima se le añaden 40 ml de benceno y 0,8 g de hidróxido sódico en polvo. La mezcla de reacción se hierve durante una hora con separación de agua y se añaden a la mezcla en ebullición, gota a gota, 4,5 g de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano en 10 ml de bence-
20. no. Después de hervir durante 12 horas, se evapora el disolvente y se añaden al residuo 20 ml de disolución de hidróxi-
do sódico al 10%. La substancia aceitosa obtenida se extrae con benceno y se evapora la disolución en benceno. Se obtie-
nen 3,6 g de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzamido-

xima. El compuesto es idéntico al producto del Ejemplo 1. -

Ejemplo 10

5. A una disolución en etilato sódico, preparada a partir de 2,3 g de sodio y 200 ml de etanol absoluto, se le añaden 15,5 g de 4-clorobenzamidoxima y luego se añaden gota a gota, a 0°-10°C, 9,3 g de epiclorhidrina. La mezcla de reacción se agita a 0°-10°C durante ocho horas y se deja reposar durante la noche a esta temperatura. El cloruro sódico precipitado se separa por filtración, se añaden al filtrado 8,6 g de piperidina, bajo agitación y gota a gota, y la mezcla se agita durante las siguientes ocho horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta hasta el punto de ebullición y el disolvente se evapora al vacío. Se añaden al residuo 50 ml de disolución de hidróxido sódico al 5% y la substancia aceitosa se extrae con benceno. La disolución en benceno se seca sobre sulfato sódico, se evapora y el residuo se disuelve en alcohol. Al introducir ácido clorhídrico gaseoso o al añadir ácido clorhídrico en alcohol se obtienen 11,0 g de dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-4-clorobenzamidoxima. Punto de fusión: 215° a 217°C (a partir de etanol absoluto). - - - - -
10.
15.
20.
Peso molar: 384,73

Análisis elemental para $C_{15}H_{24}N_3O_2Cl_3$:

25. Calculado: C = 46,83%; H = 6,29%; N = 10,92%;
Hallado: C = 46,57%; H = 6,41%; N = 10,58%.

El producto presenta una ligera actividad bloqueadora beta en ensayo normal y una fuerte actividad bloqueadora beta en ensayo diabético. - - - - -

Ejemplo 11

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de fenilacetamidoxima y utilizando dietilamina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-dietilamino-2-hidroxi-1-propil)-fenilacetamidoxima. Punto de fusión: 156° a 158°C (a partir de isopropanol). - - - - -
10. Peso molar: 352,30

Análisis elemental para $C_{15}H_{27}N_3O_2Cl_2$:
Calculado: C = 51,14%; H = 7,73%; N = 11,93%; Cl = 20,12%;
Hallado: C = 50,89%; H = 7,65%; N = 11,83%; Cl = 20,10%.

Ejemplo 12

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de fenilacetamidoxima y utilizando piperidina como componente amina se obtiene dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-fenilacetamidoxima. Punto de fusión: 198° a 200°C (a partir de etanol absoluto). - - - - -
20. Peso molar: 364,31

Análisis elemental para $C_{16}H_{27}N_3O_2Cl_2$:
Calculado: C = 52,75%; H = 7,47%; N = 11,54%; Cl = 19,47%;
Hallado: C = 52,40%; H = 7,51%; N = 11,20%; Cl = 19,85%.

Ejemplo 13

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 4-clorofenilacetamidoxima y utilizando morfina como componente amina se obtiene dihidrocloruro de O-(3-morfolino-2-hidroxi-1-propil)-4-clorofenilacetamidoxi-

5. ma. Punto de fusión: 175° a 178°C (a partir de etanol absoluto). - - - - -

Peso molar: 400,73

Análisis elemental para $C_{15}H_{24}N_3O_3Cl_3$:

10. Calculado: C = 44,96%; H = 6,04%; N = 10,48%; Cl = 26,54%;
Hallado: C = 45,20%; H = 6,10%; N = 10,52%; Cl = 26,50%.

Ejemplo 14

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando isopropilamina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 179°C (a partir de mezcla de acetona/agua). - - - - -

15. ro partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando isopropilamina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 179°C (a partir de mezcla de acetona/agua). - - - - -

Peso molar: 428,39

Análisis elemental para $C_{21}H_{31}N_3O_2Cl_2$:

20. Calculado: C = 58,87%; H = 7,29%; N = 9,81%; Cl = 16,55%;
Hallado: C = 58,58%; H = 7,39%; N = 9,53%; Cl = 16,70%.

DL₅₀ = 16,25 mg/kg i.v. (en ratones).

El compuesto posee un fuerte efecto bloqueador beta en espiral de aorta diabética. - - - - -

Ejemplo 15

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando dietilamina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-dietilamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 225°C (a partir de isopropanol).
10. Peso molar: 442,42

Análisis elemental para C₂₂H₃₃N₃O₂Cl₂:

Calculado: C = 59,72%; H = 7,52%; Cl = 16,03%;
Hallado: C = 59,68%; H = 7,55%; Cl = 16,07%.

Ejemplo 16

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando 2-metilaminoetanol como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-[3-N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amino-2-hidroxi-1-propil]-3,3-difenilpropionamida. Punto de fusión: 175°C
20. (a partir de isopropanol). - - - - -
Peso molar: 444,39

Análisis elemental para: $C_{21}H_{31}N_3O_3Cl_2$:

Calculado: C = 56,78%; H = 7,03%; N = 9,45%; Cl = 15,96%;

Hallado: C = 56,40%; H = 7,09%; N = 9,14%; Cl = 15,92%.

$DL_{50} = 37$ mg/kg i.v. (en ratones).

5. El compuesto presenta una fuerte actividad bloqueadora beta en espiral de aorta diabética. - - - - -

Ejemplo 17

10. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando pirrolidina como componente amina se obtiene dihidrocloruro de O-(3-pirrolidino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 218°C (a partir de isopropanol).
Peso molar: 440,40

Análisis elemental para $C_{22}H_{31}N_3O_2Cl_2$:

15. Calculado: C = 59,99%; H = 7,10%; Cl = 16,10%;

Hallado: C = 59,63%; H = 7,32%; Cl = 16,44%.

Ejemplo 18

20. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando piperidina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. El compuesto es idéntico al producto del Ejemplo 4.

Punto de fusión: 228° a 230°C (a partir de isopropanol). -

Ejemplo 19

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando heptametenimina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-heptametenamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 233°C (a partir de isopropanol). - - - - -
Peso molar: 482,48.

10.

Análisis elemental:

Calculado: C = 62,24%; H = 7,73%; Cl = 14,70%;
Hallado: C = 61,97%; H = 7,70%; Cl = 14,74%.

Ejemplo 20

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 3,3-difenilpropionamidoxima y utilizando morfolina como componente amina se prepara dihidrocloruro de O-(3-morfolino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 225°C (a partir de isopropanol). -
Peso molar: 456,40.

20.

Análisis elemental para: $C_{22}H_{31}N_3O_3Cl_2$:

Calculado: C = 57,89%; H = 6,85%; N = 9,20%; Cl = 15,53%;
Hallado: C = 57,66%; H = 7,13%; N = 8,95%; Cl = 15,15%.

Ejemplo 21

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 1-naftilacetamidoxima y utilizando dietilamina como componente amina se prepara hidrocioruro de O-(3-dietilamino-2-hidroxi-1-propil)-1-naftilacetamidoxima. Punto de fusión: 150° a 152°C (a partir de etanol absoluto). --
Peso molar: 365,89

Análisis elemental para $C_{19}H_{28}N_3O_2Cl$:

- Calculado: C = 62,36%; H = 7,71%; N = 11,49%; Cl = 9,69%;
10. Hallado: C = 62,07%; H = 8,00%; N = 11,29%; Cl = 9,63%.

Ejemplo 22

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 10 pero partiendo de 1-naftilacetamidoxima y utilizando piperidina como componente amina se prepara hidrocioruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-1-naftilacetamidoxima. Punto de fusión: 177° a 179°C (a partir de etanol absoluto). --
Peso molar: 377,89

Análisis elemental para $C_{20}H_{28}N_3O_2Cl$:

- Calculado: C = 63,57%; H = 7,46%; N = 11,12%; Cl = 9,38%;
20. Hallado: C = 63,58%; H = 7,59%; N = 11,47%; Cl = 9,60%.

Ejemplo 23

A la mezcla de 4,0 g de benzamidoxima, 10 ml de

- agua y 4,5 g de epíclorhidrina se le añaden 20 ml de disolución de hidróxido sódico al 10%, bajo agitación, a temperatura ambiente y gota a gota, en una hora. La mezcla de reacción se agita entonces durante otras dos horas, se añaden gota a gota 4,5 g de piperidina y la agitación se prosigue durante las ocho horas siguientes. La sustancia aceitosa se extrae con benceno. Al evaporar la disolución de benceno se obtienen 6,2 g de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxima. El compuesto es idéntico al producto del Ejemplo 1. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 24

- Se disuelven 6,8 g de benzamidoxima en 40 ml de disolución de hidróxido sódico al 10% y se añaden bajo agitación 9,5 g de epíclorhidrina. La reacción es exotérmica y por ello la temperatura de la mezcla se mantiene a 30-35°C por medio de refrigeración externa. Después de agitar durante dos horas se añaden gota a gota 8,6 g de piperidina. La mezcla se agita durante las dos horas siguientes y la sustancia aceitosa obtenida se extrae con benceno. Al evaporar el benceno se obtienen 8,2 g de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxima. El compuesto formado es idéntico al producto del Ejemplo 1. - - - - -
- 15.
- 20.

Ejemplo 25

Se disuelven 6,8 g de benzamidoxima en 40 ml de di

5. solución de hidróxido sódico al 10% y se añaden bajo vigorosa agitación y gota a gota 9,5 g de epíclorhidrina en 20 ml de benceno. Después de agitar durante cuatro horas se añaden gota a gota 8,6 g de piperidina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante las ocho horas siguientes. Se separa la fase bencénica y la capa acuosa se extrae con benceno. Al evaporar las disoluciones combinadas de benceno se obtiene 0-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxina. Este compuesto es idéntico al producto del Ejemplo 1. - - -

10.

Ejemplo 26

15. Se disuelven 6,8 g de benzamidoxina en la mezcla de 20 ml de disolución de hidróxido sódico al 10% y 20 ml de metanol y se añaden bajo agitación, gota a gota, 9,5 g de epíclorhidrina. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente se añaden gota a gota 8,6 g de piperidina y la agitación se prosigue durante las ocho horas siguientes. El metanol se evapora al vacío y la substancia aceitosa se extrae con benceno. Al evaporar la disolución bencénica se obtienen 7,2 g de 0-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxina. Este compuesto es idéntico al producto del Ejemplo 1. - - - - -

20.

Ejemplo 27

A la disolución de 5,2 g de 3,4-dimetoxifenilacetamidoxina en 20 ml de dimetilsulfóxido se le añaden 2,4 g de

- terc-butolato sódico, bajo agitación. Luego se añaden gota a gota 3,0 g de epiclorhidrina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después de ello se añade la disolución de 2,5 g de piperidina en 60 ml de acetona y la mezcla de reacción se refluye durante ocho horas, añadiéndose 120 ml de acetato de etilo. Al introducir ácido clorhídrico gaseoso se obtienen 4,4 g de dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-3,4-dimetoxifenilacetamidoxima en forma cristalina. Esta sal es idéntica al producto del Ejemplo 2. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 28

- Siguiendo el proceso del Ejemplo 6 pero partiendo de 2-fenilpropionamidoxima y de 3-piperidino-2-hidroxi-1-cloropropano se obtiene dihidrocloruro de O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-2-fenilpropionamidoxima. Punto de fusión: 225°C (a partir de isopropanol). - - - - -
- 15.

Análisis elemental:

Calculado: C = 53,96%; H = 7,73%; N = 11,11%; Cl = 18,74%;
Hallado: C = 54,27%; H = 8,00%; N = 10,86%; Cl = 18,45%.

20. Ejemplo 29

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 6 pero partiendo de 3-ciclohexilamino-2-hidroxi-1-cloropropano [*J. Org. Chem.*, 24, 615 (1959)] y de nicotinamidoxima se

prepara O-(3-ciclohexilamino-2-hidroxi-1-propil)-nicotinami
doxima. Punto de fusión: 102°C (a partir de la mezcla de
benceno y tolueno). - - - - -

Peso molar: 292,37

5.

Análisis elemental para $C_{15}H_{24}N_4O_2$:

Calculado: C = 61,62%; H = 8,27%; N = 19,16%;

Hallado: C = 61,44%; H = 8,23%; N = 18,89%.

Ejemplo 30

10. Se disuelven 1,38 g de O-(3-piperidino-2-hidroxi-
1-propil)-benzamidoxima racémica y 1,16 g de ácido d-canfor
sulfónico en 20 ml de etanol caliente y la disolución se
evapora al vacío. El residuo se recristaliza primero a par
tir de acetato de butilo y luego a partir de acetato de
etilo. Se obtienen 0,4 g de d-canforsulfonato de d-O-(3-pi
15. peridino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxima. Punto de fu-
sión: 132°C. - - - - -

20. De la sal obtenida se libera la base por medio de
una técnica convencional y la base obtenida se transforma
en sal de ácido clorhídrico. El punto de fusión de la sal
de ácido clorhídrico es: 196°C. $[\alpha]_{559nm} = +6,3^{\circ}$
(c = 1%; agua). - - - - -

Ejemplo 31

Se disuelven 1,15 g de sodio metálico en 100 ml de

- etanol absoluto y se añaden 12,0 g de 3,3-difenilpropionamidoxina. Mientras están hirviendo se les añaden, gota a gota, 13,2 g de 2-fenil-3-isopropil-5-clorometiloxazolidina y la mezcla de reacción se hierve durante otras dieciseis horas.
5. El disolvente se evapora, se añaden al residuo 110 ml de disolución de ácido clorhídrico 5N y se refluye durante una hora. La disolución se extrae con acetato de etilo, se decolora con carbón animal y se ajusta hasta la alcalinidad con disolución de hidróxido sódico al 10%. El producto aceitoso
10. se extrae con acetato de etilo, el extracto se seca sobre sulfato sódico seco y finalmente el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en acetona y se añade disolución de ácido clorhídrico en acetona. Se obtienen 7,0 g de dihidrocloruro de O-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propil)-3,3-difenilpropionamidoxina. Este compuesto es idéntico al producto del Ejemplo 14. Punto de fusión: 179°C. - - - - -
- 15.

Ejemplo 32

20. Siguiendo el proceso del Ejemplo 31 pero partiendo de 2-fenilpropionamidoxina y de 2-fenil-3-isopropil-5-clorometiloxazolidina se obtiene semihidrato de dihidrocloruro de O-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propil)-2-fenilpropionamidoxina. Punto de fusión: 168°C (a partir de la mezcla de acetona e isopropanol). - - - - -
- Peso molar: 361,31.

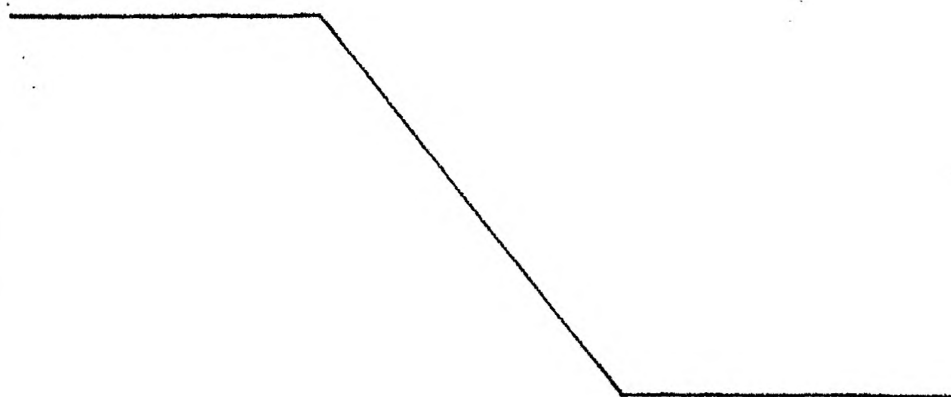
Análisis elemental para $C_{15}H_{27}N_3O_2Cl_2 \cdot 0,5 H_2O$:
Calculado: C = 49,86%; H = 7,81%; N = 11,63%; Cl = 19,63%;
Hallado: C = 49,79%; H = 7,57%; N = 11,61%; Cl = 19,50%.

Ejemplo 33

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 31 pero partiendo de benzamidoxima y de 2-fenil-3-isopropil-5-clorometiloxazolidina se prepara semihidrato de dihidrocloruro de O-(3-isopropilamino-2-hidroxi-1-propil)-benzamidoxima.
Punto de fusión: 173° a 174°C. - - - - -
10. Peso molar: 333,26.

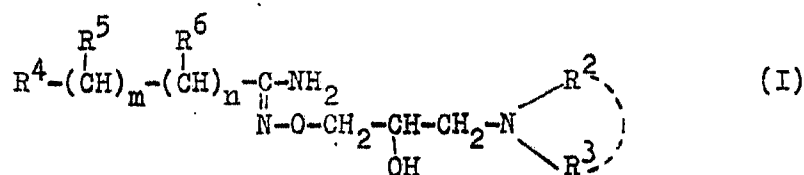
Análisis elemental para $C_{13}H_{23}N_3O_2Cl_2 \cdot 0,5 H_2O$:
Calculado: C = 46,85%; H = 7,26%; N = 12,61%; Cl = 21,28%;
Hallado: C = 47,05%; H = 7,13%; N = 12,41%; Cl = 21,54%.

15. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de amidoxima, de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables -----



5. en que -----

R² es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono; -----

10. R³ es alquilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo; o -----

R² y R³ forman conjuntamente un anillo de cinco a ocho miembros que contiene opcionalmente también otros heteroátomos y/o fusionado con otro anillo; -----

15. R⁴ es un grupo cicloalquilo, aromático o heteroaromático, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi o alquilo y/o fusionado con otro anillo, preferentemente fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazolilo; -----

R⁵ es hidrógeno o alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, cicloalquilo o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono; - - - - -

5.

R⁶ es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o fenilo; - - - - -

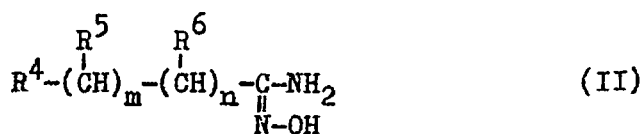
m = 0, 1 ó 2; - - - - -

n = 0, 1 ó 2; - - - - -

10.

caracterizado porque comprende: - - - - -

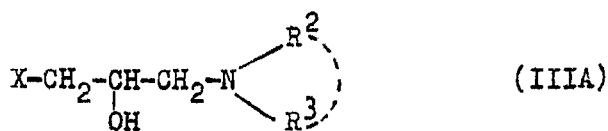
a) hacer reaccionar una amidoxima de la fórmula general II - - - - -

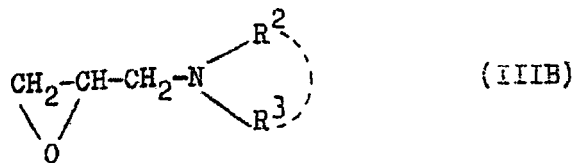


en que - - - - -

R⁴, R⁵, R⁶, n y m son como se ha definido anteriormente, con una amina de la fórmula general IIIA ó IIIB

15.





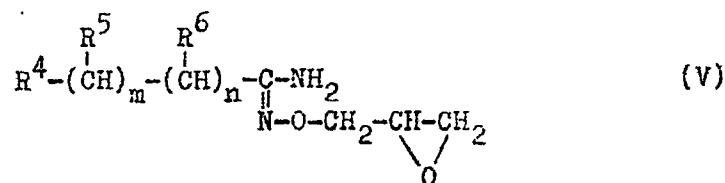
en que -----

R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente y -

X es halógeno, -----

en presencia de una base; o -----

5. b) hacer reaccionar una amidoxima de la fórmula general II definida anteriormente con epiclorhidrina y hacer reaccionar la amidoxima de la fórmula general V -----



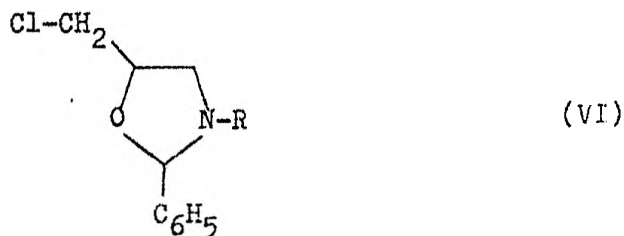
inicialmente obtenida, después de separación o sin separación, con una amina de la fórmula general IV -----



10. en que R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente; o -

c) hacer reaccionar una sal de metal alcalino de

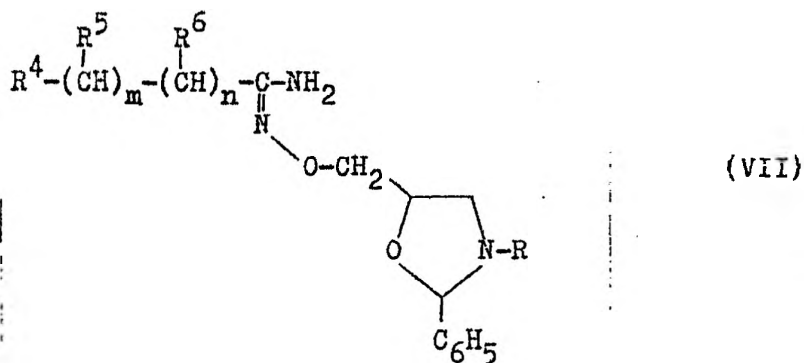
un compuesto de la fórmula general II definida anteriormente con una 2-fenil-3-substituida-5-clorometiloxazolidina de la fórmula general VI - - - - -



en que - - - - -

5. R tiene el mismo significado que el dado para R² y R³, excepto hidrógeno, y - - - - -

hidrolizar subsiguientemente un compuesto de la fórmula general VII - - - - -



sin aislamiento; - - - - -

10. siendo seguidas opcionalmente dichas etapas a), b) ó c) por la transformación de los compuestos de la fórmula general I

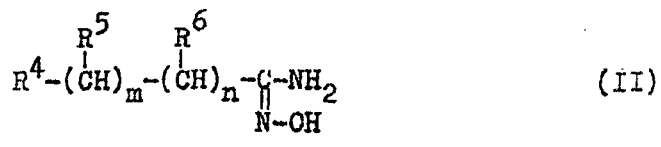
obtenidos inicialmente en sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos o inorgánicos y/o por liberación de las bases libres a partir de las sales obtenidas inicialmente. - - - - -

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dichas etapas a), b) ó c) se realizan en una mezcla de reacción que contiene un disolvente, preferentemente agua, un disolvente orgánico que contiene agua o una fase disolvente acuosa y orgánica. - - - - -

10. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque dichas etapas a), b) ó c) se realizan a una temperatura de -10°C a +140°C. - - - - -

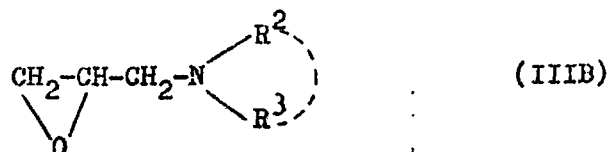
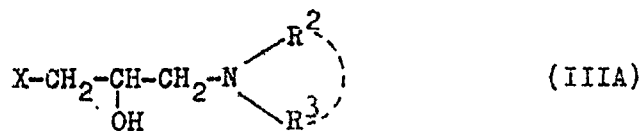
15. 4.- Procedimiento para preparar derivados de amidoxima, de la fórmula general definida en la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende: - - - - -

a) hacer reaccionar una amidoxima de la fórmula general II - - - - -



en que - - - - -

R⁴, R⁵, R⁶, n y m son como se ha definido en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula general IIIA ó IIIB - - - - -



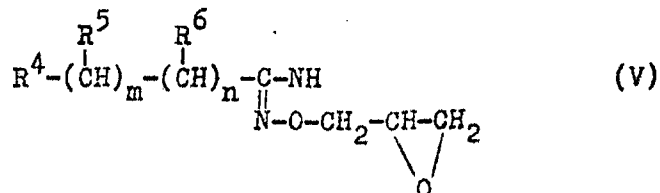
en que - - - - -

5. R² y R³ son como se ha definido en la reivindicación 1 y - - - - -

X es halógeno, - - - - -

en presencia de una base; o - - - - -

10. b) hacer reaccionar una amidoxima de la fórmula general II definida anteriormente con epiclorhidrina y hacer reaccionar la amidoxima de la fórmula general V - - - - -



inicialmente obtenida, después de separación o sin separación, con una amina de la fórmula general IV - - - - -



en que R² y R³ son como se ha definido en la reivindicación 1; - - - - -

5. siendo opcionalmente seguidas dichas etapas a) ó b) por la transformación de los compuestos de la fórmula general I inicialmente obtenidos en sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados y/o liberando las bases libres de las sales inicialmente obtenidas. - - - - -
- 10.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha etapa a) o b) se realiza en una mezcla de reacción que contiene un disolvente, preferentemente agua, disolvente orgánico que contiene agua o fases disolventes acuosas y orgánicas. - - - - -

15.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado porque dicha etapa a) o b) se realiza a una temperatura de entre -10°C y +140°C. - - -

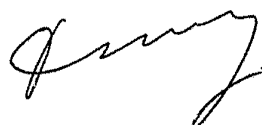
20.

7.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMI
DOXIMA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 8 SET. 1977

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.