

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

(11) NÚMERO	(10) A1
(21) 46 3797	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
3-11-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 51 084.9	9-11-76	Rep. Federal Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE O-(2-HIDROXIPROPIL)-ALDOXIMAS SUSTITUIDAS CON RADICALES BASICOS".		
(71) SOLICITANTE (S)		(P26 51 084.9)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Ulrich Gebert y Wolfgang Raether		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		(P.- 67.130)
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 El 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol
(Metronidazol) representa también hoy todavía el preparado
normal para el tratamiento de enfermedades causadas por
protozoos, especialmente de la tricomoniasis. Además de
5 ello han sido ya descritas 1-alcohol-5-nitro-2-imidazolal-
doximas y sus éteres alcohólicos como sustancias activas
contra protozoos.

Además se conocen un gran número de derivados
de nitrofurano que son activos como antibacterianos y fun-
10 gistáticos. En cambio se informa más raramente acerca de
la actividad frente a protozoos. Así la 5-nitro-2-furanal-
doxima (Nifuroxima) en administración por vía local mani-
fiesta ciertamente un buen efecto tricomocida, pero fal-
ta un "efecto sistémico". El concepto "efecto sistémico"
15 significa que, después de administración por vía oral o
parenteral, la sustancia se puede detectar en diferentes
sistemas de órganos por medio de diversos métodos, por
ejemplo por medio de mediciones de fluorescencia o medi-
ciones colorimétricas y es activa allí.

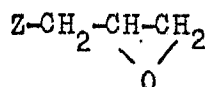
20 Objeto de la invención es un procedimiento para
la preparación de O-(2-hidroxipropil)-aldoximas sustituí-
das con radicales básicos de la fórmula general (I) (véa-
se hoja de fórmulas), en la que
X significa un grupo metino e Y significa un átomo de oxí-
25 geno o X significa un átomo de nitrógeno e Y significa el

- 1 grupo NR^3 , representando R^3 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo o hidroxietilo,
- 5 R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo o hidroxialcoholo en cada caso con hasta 6, preferentemente con hasta 4, átomos de carbono, o un grupo arilo con hasta 10, preferentemente con 6 átomos de carbono o los grupos R^1 y R^2 del radical
- 10
$$-\text{N} \begin{cases} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{cases}$$
 pueden estar también reunidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros,
- 15 el cual contiene eventualmente a lo sumo otro átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre como heteroátomo y que está sustituido eventualmente con alcoholo o hidroxialcoholo en cada caso con hasta 6, preferentemente hasta 4, átomos de carbono, o con un grupo arilo con hasta 10, preferentemente 6 átomos de carbono,
- 20 y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con los ácidos orgánicos o inorgánicos que permiten la preparación de sales no tóxicas. Según la invención se enlazan entre sí compuestos con el elemento estructural (A) (véase hoja de fórmulas) y compuestos con la agrupación (B) (véase hoja de fórmulas) con introducción del miembro puente (C) = $\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$
- 25 a) haciendo reaccionar aldehidos de la fórmula (II) (véase

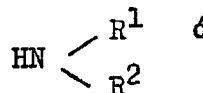
1 hoja de fórmulas) o sus derivados aldehídicos, capaces de reaccionar, con O-(3-amino-2-hidroxipropil)-hidroxilaminas de la fórmula (III) (véase hoja de fórmulas) o sus sales,

5 b) haciendo reaccionar aldoximas de la fórmula (IV) (véase hoja de fórmulas)

b 1) con compuestos 2,3-epoxipropílicos de la fórmula V



10 en presencia de agentes fijadores de ácidos para formar las O-(2,3-epoxipropil)-aldoximas de la fórmula VI (véase hoja de fórmulas) y su anillo de oxirano se abre por aminólisis con las aminas de la fórmula VII



15 b 2) por adición con compuestos epoxipropílicos sustituidos con radicales básicos de la fórmula VIII (véase hoja de fórmulas) ó

b 3) con los aminoalcoholes de la fórmula IX (véase hoja de fórmulas) en presencia de agentes fijadores de ácidos, teniendo X, Y, R¹ y R² en las fórmulas anteriores el significado indicado anteriormente y significando Z un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o una agrupación reactiva de éster de ácido sulfónico. Eventualmente los

25 con ácidos idóneos en sus sales por adición de ácido fisio-

1 lógicamente compatibles.

5 Muchas veces se prefieren compuestos en los que a lo sumo uno de los radicales R^1 y R^2 es hidrógeno y también se prefieren compuestos en los que R^1 y R^2 juntos tienen 4 a 10 átomos de carbono, especialmente 4 a 8 átomos de carbono, y de éstos a su vez aquellos en los que ninguno de los radicales R^1 ni R^2 significa hidrógeno. Si R^1 y R^2 juntamente forman un anillo, naturalmente éste puede contener también un heteroátomo en el caso de estos compuestos preferidos.

10 Los nuevos compuestos manifiestan un buen efecto sistémico frente a protozoos, tales como tricomonas, amebas y tripanosomas. En este caso se encuentra en primer plano la actividad tricomonocida superior a la de los mencionados 5-nitroimidazoles y 5-nitrofuranos conocidos. El efecto tripanocida es más intensamente marcado en el caso de las nitrofuranaldoximas que en los correspondientes compuestos nitroimidazólicos. Los derivados nitrofuránicos permiten reconocer además una cierta eficacia antimicótica y antibacteriana. Además de ello los compuestos según la invención de la fórmula (I) poseen un excelente efecto in vitro frente a *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*.

25 Como derivados, capaces de reaccionar, de los aldehidos II se ofrecen sus semiacetales y acetales plenos

1 semimercaptales y mercaptales plenos, semiaminales y amina-
les plenos y semiacilales y acilales plenos. También se pue-
den utilizar como sustancias de partida aldiminas, otras
oximas, hidrazonas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas, las
5 cianhidrinas o los compuestos de reacción por adición con
hidrogenosulfito.

Como compuestos de partida de la fórmula III en-
tran en consideración por ejemplo 0-(3-ter.butilamino-2-
-hidroxipropil)-hidroxilamina, 0-(3-dietilamino-2-hidroxi-
10 propil)-hidroxilamina, 0-(3-dibutilamino-2-hidroxipropil)-
-hidroxilamina, 0-[3-di(2-hidroxietil)-amino-2-hidroxipro-
pil]-hidroxilamina, 0-[3-(N-metil-N-fenilamino)-2-hidro-
xipropil]-hidroxilamina, 0-[3-(1-pirrolidil)-2-hidroxipro-
pil]-hidroxilamina, 0-[3-(1-piperidil)-2-hidroxipropil]-
15 -hidroxilamina, 0-[3-(4-morfolinil)-hidroxipropil]-hidro-
xilamina, 0-(3-hexametilenimino-2-hidroxipropil)-hidroxil-
amina, 0-[3-(2,5-dimetil-1-pirrolidil-2-hidroxipropil)-
-hidroxilamina, 0-[3-(2,6-dimetil-1-piperidil)-2-hidroxi-
propil]-hidroxilamina, 0-[3-(2,2,6,6-tetrametil-1-pipe-
20 ridil)-2-hidroxipropil]-hidroxilamina, 0-[3-(4-metil-1-
-piperazinil)-2-hidroxipropil]-hidroxilamina, 0-[3-(4-
<2-hidroxietil>-1-piperazinil)-2-hidroxipropil]-hidro-
xilamina y 0-[3-(4-fenil-1-piperazinil)-2-hidroxipropil]-
-hidroxilamina.

25

Sustancias de partida idóneas según la fórmula

06107

1 (IV) las constituyen por ejemplo 1-metil-1-(2-(hidroxietil)-
-5-nitro-2-imidazol-aldoxima, 1-etil-1-(2-hidroxietil)-5-
-nitro-2-imidazol-aldoxima, 1-(2-hidroxietilo)-5-nitro-2-
-imidazolaldoxima y 5-nitro-2-furanaldoxima.

5 Compuestos preferidos según la fórmula (V) son,
por ejemplo, epiclorhidrina, epibromhidrina y bencenosul-
fonato, para-toluenosulfonato, 4-bromobencenosulfonato o
metanosulfonato de 2,3-epoxipropilo.

10 Aminas de la fórmula (VII) son, entre otras, ami-
nas primarias, tales como metilaminas, etilamina, propil-
amina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina y ter-bu-
tilamina, además las diferentes monopentilaminas y monohe-
xilaminas, anilina así como las aminas secundarias corres-
pondientes a las aminas primarias precedentes, tales como
15 dimetilamina y otras dialcoholaminas con hasta 6 átomos
de carbono, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono,
en el radical alcoholo, N-metil-anilina o alcanolaminas ta-
les como dietanolamina. Son también idóneas aminas cícli-
cas, tales como pirrolidina, piperidina, hexametenimina,
20 2,5-dimetilpirrolidina, 2,6-dimetilpiperidina, 2,2,6,6-te-
trametilpiperidina, o compuestos, que contienen todavía un
átomo de oxígeno, de azufre u otro átomo de nitrógeno, que
está separado convenientemente por al menos 2 átomos de car-
bono respecto del átomo de nitrógeno de la fórmula (VII),
25 tales como morfolina, tiamorfolina, tetrahidro-1,4-tiazin-

1 -1,1-dióxido, piperazina y homopiperazina, encontrándose
en posición 4 los átomos de carbono del anillo o el segun-
do átomo de nitrógeno del anillo, por ejemplo del anillo
de piperazina y además de hidrógeno puede llevar por ejem-
5 plo también un grupo alcoholo (C_1-C_4), un grupo hidroxii-
-alcoholo (C_1-C_4) o grupo fenilo, tal como en 4-metilpipe-
razina, 4-(2-hidroxietyl)-piperazina, 4-fenilpiperazina.
Los anillos pueden tener también varios sustituyentes, por
ejemplo hasta cuatro radicales metilo y/o etilo, no tenien-
do los sustituyentes juntamente por lo general más de 12,
10 convenientemente no más de 8 átomos de carbono.

Las reacciones se efectúan convenientemente en
un disolvente o agente de reparto. Según la variante de
procedimiento a) se trabaja preferentemente con cantidades
15 equimolares de los participantes en la reacción en solución
acuoso-alcohólica.

La alcoholilación de las oximas IV según el modo
de procedimiento b) puede efectuarse por ejemplo en alco-
holes anhidros, hidrocarburos, disolventes apróticos o un
exceso de agentes de alcoholilación en presencia de agentes
20 básicos tales como hidróxidos de metales alcalinos o al-
calinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o alcalino-
térreos, hidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos o
de alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos o
25 utilizando los oximatos de metales alcalinos o alcalino-

1 térreos preparados por separado. La aminólisis de los epóxidos VI se efectúa ventajosamente en disolventes inertes, tales como alcoholes, hidrocarburos o disolventes apróticos.

5 Como alcoholes entran en consideración, entre otros, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, o isobutanol, y como hidrocarburos hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno. Disolventes apróticos idóneos son
10 dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, hexametil-trisamida de ácido fosfórico y sulfóxido de dimetilo. Si se considera conveniente, se puede efectuar la reacción a presión elevada o reducida, aun cuando se prefiere trabajar a presión atmosférica. Las temperaturas de reacción pueden oscilar entre 0°C y el punto
15 de ebullición del disolvente utilizado a la presión elegida, dependiendo del modo de procedimiento. En medios alcohólicos se trabaja a presión atmosférica preferentemente entre 20 y 100°C, en disolventes apróticos en general desde 60 a 130°C, preferentemente a alrededor de 100°C. Los
20 tiempos de reacción llegan según la variante de procedimiento desde algunos minutos hasta algunas horas. Los productos de procedimiento resultan en forma de bases y se transforman convenientemente en sales no tóxicas. Para ello entran en consideración por ejemplo hidrácidos halogenados, especialmente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfó-

1 rico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico y áci-
do acético.

5 Las O-(2-hidroxiopropil)-aldoximas sustituidas
con radicales básicos de la fórmula I permiten el trata-
miento de enfermedades causadas por protozoos en seres hu-
manos y en animales, tal como son provocadas por ejemplo
por infecciones con *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba his-*
tolytica y diferentes cepas de tripanosomas. Los nuevos
10 compuestos pueden administrarse tanto por vía oral como
también por vía local. La administración por vía oral se
efectúa habitualmente en forma de tabletas o de cápsulas,
que según su efectividad contienen por cada dosis diaria
aproximadamente 100 a 750 mg, preferentemente 200 a 500 mg
15 de sustancia activa con una adición de agentes usuales de
dilución y/o extendedores. Convenientemente se administra
esta sustancia en varios días sucesivos, por ejemplo 5
a 10, o también a modo de reemplazamiento en una dosis úni-
ca de 1.000 a 2.000 mg. Sin embargo, también es posible
la administración de microcápsulas sin una adición de ta-
20 les agentes diluyentes y extendedores. Para la administra-
ción por vía local son adecuados geles, cremas, ungüentos
y supositorios.

25 Los nuevos productos del procedimiento se distin-
guen, junto con buena compatibilidad, por un efecto segu-
ro, superior al de los conocidos preparados comparativos

1 Metronidazol, 1-metil-5-nitro-2-imidazolaldoxima y Nifuroxima, especialmente frente a tricomonas, "in vitro" e "in vivo".

Efectos contra Trichomonas fetus - comprobación in vivo

5 La comprobación de la efectividad contra Trichomonas fetus se efectuó sobre ratones albinos (NMRI) de ambos sexos procedentes de cultivo propio de colonias. El peso corporal de los animales osciló entre 10 y 12 g. Las sustancias de ensayo se administraron por vía oral con ayuda de una sonda esofágica en solución acuosa o en el caso de compuestos difícilmente solubles en agua en forma de suspensión de metilcelulosa en dos dosis individuales de igual magnitud, la primera 2 horas antes y la segunda 2 horas después de la infección intraperitoneal con 19 millones de agentes patógenos/animal, suspendidos en 0,5 ml de "medio de cultivo Merck I", de la firma Merck AG, Darmstadt, Alemania. Los grupos de preparados abarcaron por cada sustancia de ensayo y dosificación en cada caso 4 o 5 animales. Para el control de infección se utilizó en cada ensayo un grupo de 10 ratones infectados, pero no tratados. Otro grupo de 5 animales, que no fueron infectados ni tratados, sirvió de testigo cero.

20
25 6 días después de la infección fueron sacrificados todos los animales del ensayo y se evaluó la densidad de agentes patógenos en el exudado peritoneal de los ani-

1 males tratados con productos del procedimiento o preparados comparativos, mediante comparación con el del grupo testigo de infección no tratado con ayuda de los criterios siguientes:

5 ineficaz: Densidad de agentes patógenos no disminuida de manera importante frente al testigo de infección.

Cifra de evaluación: 3;4

eficaz: a) insinuado: Densidad de agentes patógenos reducida moderadamente frente al testigo de infección.

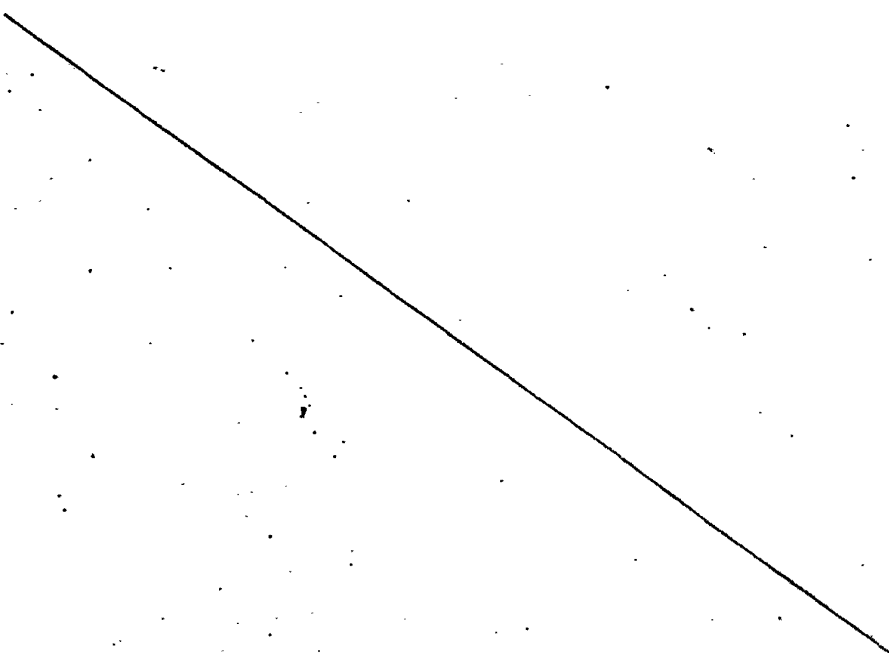
20 Cifra de evaluación: 2

b) insatisfactorio: Densidad de agentes patógenos claramente reducida frente al testigo de infección. Cifra de evaluación: 1

c) bueno: Ningún agente patógeno detectable todavía.

15 Cifra de evaluación: 0

+ significa: muerto antes de la terminación del ensayo.



TABLA

Preparado de ejemplo	Dosis en mg/kg peroral	Densidad de agentes patógenos (T. fetus) de 4 ó 5 animales
1	2 x 25	0 0 0 0 0
	2 x 20	0 0 0 0 0
	2 x 15	0 0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0 0
3	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	2 2 2 3
4	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	2 2 2 3
5	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	+ 2 2 4
12	2 x 50	0 0 0 0 0
	2 x 40	0 0 0 0 0
	2 x 30	0 0 0 0 0
	2 x 25	0 3 0 0 0
13	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	1 2 2 3
14	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 30	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 20	3 2 3 3
15	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 2
16	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 2

TABLA (continuación)

Preparado de ejemplo	Dosis en mg/kg peroral	Densidad de agentes patógenos (T. fetus) de 4 ó 5 animales
Metronidazol (comparación)	2 x 50	0 0 0 0
	2 x 25	0 2 0 1
	2 x 12,5	4 4 4 4
1-metil-5-nitro-2-imidazolaldoxima (comparación)	2 x 150	2 3 4 4
	2 x 100	4 4 4 4
Nifuroxima (comparación)	2 x 50	4 4 4 + 3
	2 x 25	4 4 4 4 4
control de infección	-	4 4 4 4

1 Se pudo comprobar asimismo un efecto in vitro su-
perior al del Metronidazol frente a *Trichomonas vaginalis*
y *Entamoeba histolytica* para los productos del procedimien-
to. Así, por ejemplo, para el compuesto del ejemplo 10 la
5 concentración que garantiza todavía una destrucción comple-
ta del agente patógeno *Trichomonas vaginalis* asciende a
0,15 γ /ml, pero en cambio para el preparado comparativo
Metronidazol asciende a 2,5 hasta 5,0 γ /ml. El correspon-
diente límite de inhibición frente a *Entamoeba histolytica*
10 está, por ejemplo, para el compuesto del ejemplo 7 en 1,25
 γ /ml, mientras que el preparado comparativo sólo es efi-
caz hasta 5 γ /ml.

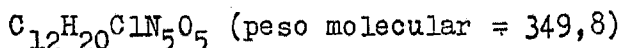
Ejemplos

15 1) Clorhidrato de 0-[3-(4-morfolinil)-2-hidroxiopropil]-
-1-metil-5-nitro-2-imidazolaldoxima (fórmula X, véase hoja
de fórmulas) según la variante de procedimiento a)

20 4,65 g (0,03 moles) de 2-formil-1-metil-5-nitro-
imidazol se disuelven en caliente en 50 ml de etanol. Tras
la adición de 7,5 g (0,03 moles) de diclorhidrato de
0-[3-(4-morfolinil)-2-hidroxiopropil]-hidroxilamina en 15
ml de agua a aproximadamente 40°C se empieza, con agita-
ción constante, con la adición gota a gota de una solu-
ción de 3,2 g (0,03 moles) de carbonato de sodio en 15 ml
de agua.

25 A continuación se agita posteriormente durante

1 4 horas a temperatura ambiente, después se separa el etanol
 mediante destilación a presión reducida, se diluye con
 agua y se extrae la oxima con éster de ácido acético (és-
 5 ter etílico). Después del secado sobre sulfato sódico y
 concentración por evaporación a presión reducida, el ex-
 tracto deja 9,4 g de base bruta (100% de la teoría). Para
 la transformación en el clorhidrato la base se disuelve en
 acetato de etilo seco y con agitación y buen enfriamiento
 se mezcla gota a gota con 0,03 moles de ácido clorhídrico
 10 etanólico. Por lo regular no se requiere otra purificación
 del producto separado por filtración, pero puede tener lu-
 gar eventualmente por medio de recristalización en una mez-
 ccla de etanol/dietiléter. Se obtienen de esta manera 8,4
 g del compuesto de la fórmula X (89,4% de la teoría), pun-
 15 to de fusión 195-196°C (con descomposición).



Análisis:

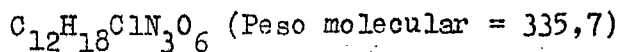
Calculado C 41,21% H 5,76% Cl 10,14% N 20,02%

Hallado C 41,04% H 5,81% Cl 9,78% N 20,01%

20 El mismo compuesto se obtiene también según el
 modo de procedimiento b) por medio de aminólisis de 0-(2,3-
 -epoxipropil)-1-metil-5-nitro-2-imidazolaldoxima con mor-
 folina.

2) Clorhidrato de 0- \square 3-(4-morfolinil)-2-hidroxipropil-7-
 -5-nitro-2-furanaldoxima (fórmula XI, véase hoja de fór-
 25 mulas) según la variante de procedimiento a)

1 7,06 g (0,05 moles) de 2-formil-5-nitrofurano se
 disuelven a temperatura ambiente en 80 ml de etanol, se mez-
 5 clan con 12,46 g (0,05 moles) de diclorhidrato de 0-[3-
 -(4-morfolinil)-2-hidroxiopropil]-7-hidroxilamina en 25 ml
 de agua y se añade a continuación gota a gota con agita-
 ción a temperatura ambiente una solución de 5,3 g (0,05 mo-
 les) de carbonato de sodio en 25 ml de agua. Se agita pos-
 teriormente durante 5 horas a temperatura ambiente, después
 se separa el etanol por destilación a presión reducida, se
 10 diluye con agua hasta aproximadamente 120 ml y la oxima
 se extrae con acetato de etilo. El extracto proporciona
 después del secado sobre sulfato sódico y de la concentra-
 ción por evaporación a presión reducida 15 g de base bruta
 (100% de la teoría), que después de la absorción en aceta-
 15 to de etilo seco mediante adición gota a gota de aproxima-
 damente 0,05 moles de ácido clorhídrico etanólico con agi-
 tación y enfriamiento con hielo, se pueden transformar en
 el clorhidrato cristalino. En caso necesario puede recris-
 talizarse en etanol/dietiléter. Se obtienen de esta manera
 20 15,5 g del compuesto de la fórmula XI (92,2% de la teoría),
 punto de fusión 182-183°C (con descomposición).



Análisis:

	Calculado C 42,93%	H 5,40%	Cl 10,56%	N 12,52%
25	Hallado: C 42,74%	H 5,49%	Cl 10,51%	N 12,60%

1 El mismo compuesto se puede preparar también se-
gún el modo de procedimiento b) mediante reacción de O-(2,3-
-epoxipropil)-5-nitro-2-furanaldoxima con morfolina.

3) Clorhidrato de O-(3-dietilamino-2-hidroxipropil)-1-me-
5 til-5-nitro-2-imidazolaldoxima (fórmula XIII, véase ho-
ja de fórmulas) según la variante de procedimiento b)

1ª etapa: O-(2,3-epoxipropil)-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxina (fórmula XII, véase hoja de fórmulas)

10 En una solución de 2,3 g (0,1 átomos-gramo) de
sodio en 300 ml de etanol seco se vierten con agitación
17,0 g (0,1 moles) de 1-metil-5-nitro-2-imidazolaldoxima.
Se obtiene una solución transparente, que se libera en va-
cío del disolvente, resultando el oximato sódico en forma
15 sólida. La sal seca se suspende en 120 ml (1,5 moles) de
epiclorhidrina y se calienta a reflujo. La reacción, que
se puede vigilar por cromatografía en capa delgada, está
terminada al cabo de aproximadamente 1 hora. Se diluye con
cloroformo, se separa del cloruro sódico precipitado me-
diante filtración y se concentra el producto filtrado por
20 evaporación en vacío. Se obtienen 19,5 g (86,3%) de pro-
ducto bruto, del que se pueden extraer con aproximadamente
250 ml de éter de petróleo a la temperatura de ebullición
14,7 g de aldoxima oleosa pura según análisis, de la fór-
mula XII (65% de la teoría).

25 $C_8H_{10}N_4O_4$ (peso molecular = 226,2)

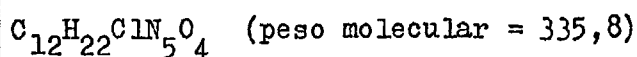
!06107

1	<u>Análisis:</u>	Calculado	C 42,48%	H 4,45%	N 24,76%
		Hallado	C 42,15%	H 4,28%	N 24,74%

2ª etapa: Aminólisis del epóxido con dietilamina

5 2,26 g (0,01 moles) del compuesto XII y 0,73 g (0,01 moles) de dietilamina se calientan en 20 ml de n-propanol durante 4 horas con agitación y a reflujo. Después de esto se separa el disolvente por destilación a presión reducida y se mezcla el residuo con ácido clorhídrico etanólico (0,01 moles). Tras adición cuidadosa de algo de dietiléter a la

10 temperatura de ebullición cristalizan 1,3 g de clorhidrato de O-(3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-1-metil-5-nitro-2-imidazol-aldoxima (38,7% de la teoría) de punto de fusión de 210°C.



15	<u>Análisis:</u>					
		Calculado	C 42,92%	H 6,60%	Cl 10,56%	N 20,86%
		Hallado	C 42,69%	H 6,57%	Cl 10,57%	N 20,74%

Al mismo compuesto se llega por medio de reacción de cantidades equimolares de 2-formil-1-metil-5-nitroimidazol y de diclorhidrato de O-(3-dietilamino-2-hidroxi-propil)-hidroxilamina según el modo de procedimiento a) con un rendimiento de 78%.

20

De manera análoga se pueden preparar los siguientes compuestos según la variante de procedimiento a) como también según la variante b):

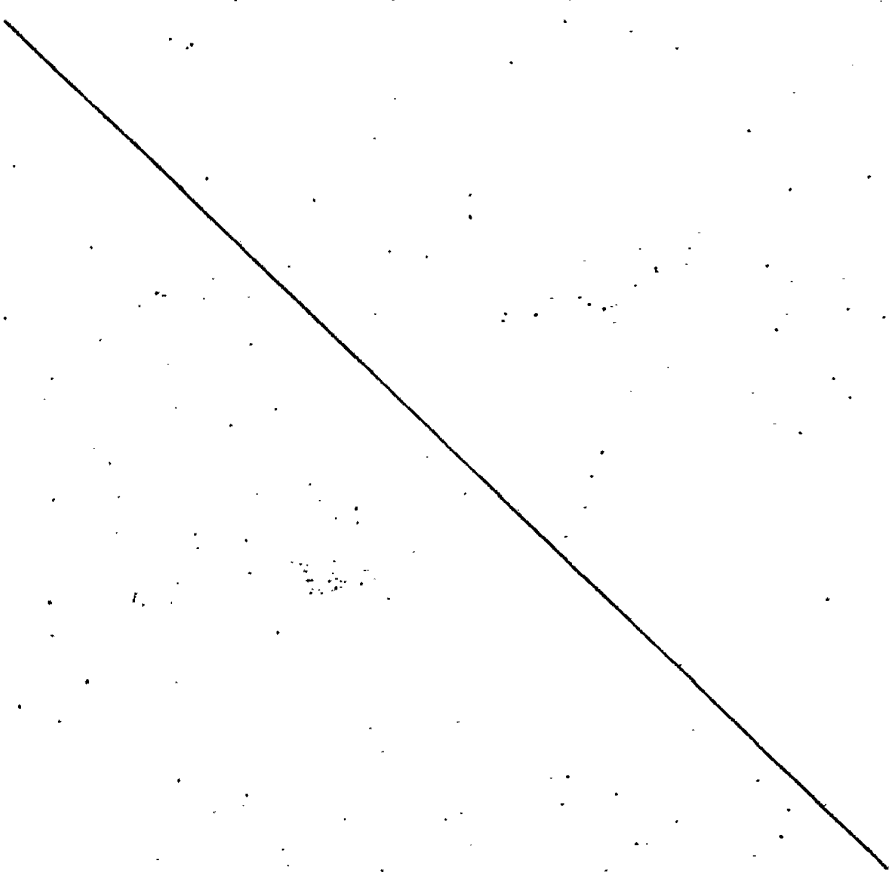
25

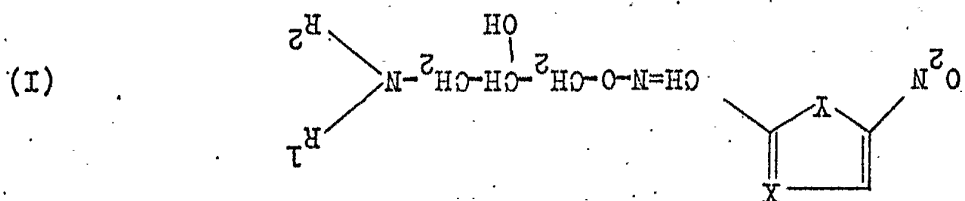
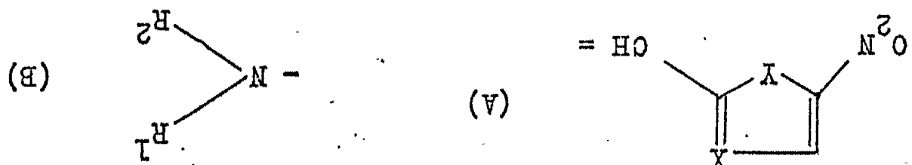
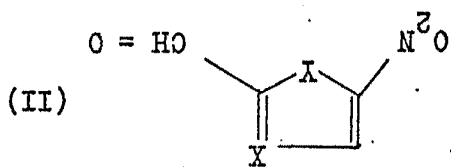
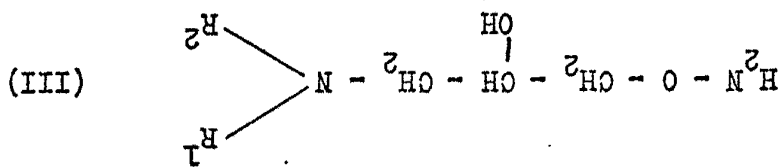
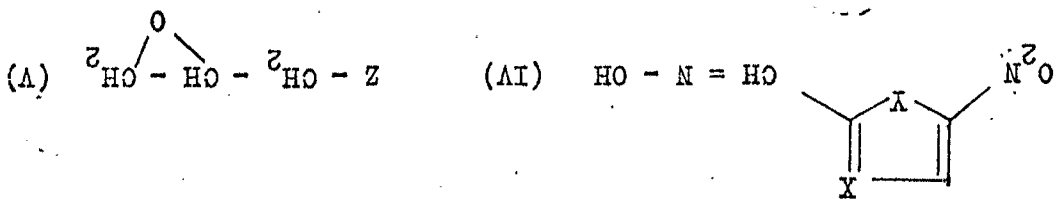
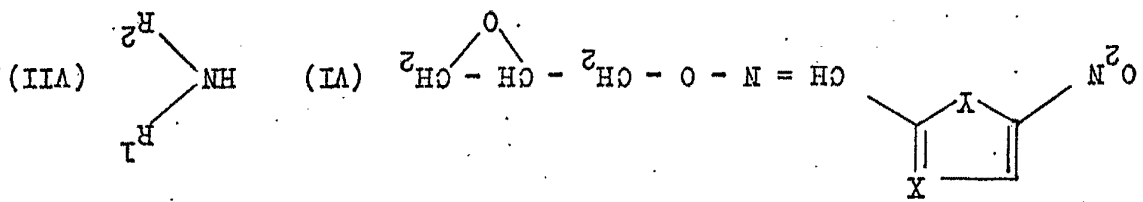
- 1 4) clorhidrato de O- \sphericalangle 3-(1-piperidil)-2-hidroxi-propil \sphericalangle -1-
-metil-5-nitro-2-imidazolal-doxima; punto de fusión
170°C
- 5 5) clorhidrato de O-(3-ter.butilamino-2-hidroxi-propil)-1-
-metil-5-nitro-2-imidazolal-doxima; punto de fusión
218-220°C
- 10 6) clorhidrato de O-(3-ter.butilamino-2-hidroxi-propil)-5-
-nitro-2-furanal-doxima; punto de fusión 178-179°C
- 10 7) clorhidrato de O-(3-di-n-butilamino-2-hidroxi-propil)-1-
-metil-5-nitro-2-imidazolal-doxima; punto de fusión
103°C
- 8) clorhidrato de O-(3-dietanolamino-2-hidroxi-propil)-1-
-metil-5-nitro-2-imidazolal-doxima; punto de fusión
145-146°C
- 15 9) clorhidrato de O-(3-dietanolamino-2-hidroxi-propil)-5-
-nitro-2-furanal-doxima; punto de fusión 155-156°C
- 10) clorhidrato de O- \sphericalangle 3-(N-metil-N-fenilamino)-2-hidroxi-
propil \sphericalangle -1-metil-5-nitro-2-imidazolal-doxima; punto de
fusión 171-172°C
- 20 11) clorhidrato de O- \sphericalangle 3-(N-metil-N-fenilamino)-2-hidroxi-
propil \sphericalangle -5-nitro-2-furanal-doxima; punto de fusión
152-154°C (con descomposición)
- 25 12) clorhidrato de O- \sphericalangle 3-(1-pirrolidil)-2-hidroxi-propil \sphericalangle -
-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-doxima; punto de fusión
190-191°C

- 1 13) clorhidrato de 0-(3-hexametilenimino-2-hidroxi-
propil)-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxima; punto de fusión
170°C
- 5 14) clorhidrato de 0-(3-hexametilenimino-2-hidroxi-
propil)-5-nitro-2-furanal-
doxima; punto de fusión 154-156°C.
- 15) clorhidrato de 0-[3-(2,5-dimetil-1-pirrolidil)-2-hi-
droxi-
propil]-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxima; pun-
to de fusión 200-202°C.
- 10 16) clorhidrato de 0-[3-(2,6-dimetil-1-piperidil)-2-hi-
droxi-
propil]-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxima; pun-
to de fusión 220°C.
- 17) clorhidrato de 0-[3-(2,6-dimetil-1-piperidil)-2-hidro-
xi-
propil]-5-nitro-2-furanal-
doxima; punto de fusión
180-181°C
- 15 18) clorhidrato de 0-[3-(2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil)-
2-hidroxi-
propil]-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxima;
punto de fusión 186°C.
- 20 19) diclorhidrato de 0-[3-(4-metil-1-piperazinil)-2-hidro-
xi-
propil]-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxima; punto
de fusión 230°C (con descomposición)
- 20) diclorhidrato de 0-[3-(4-β-hidroxi-
etil-1-piperazinil)-
2-hidroxi-
propil]-1-metil-5-nitro-2-imidazolal-
doxima;
punto de fusión 190°C.
- 25 21) diclorhidrato de 0-[3-(4-β-hidroxi-
etil-1-piperazinil)-
2-hidroxi-
propil]-5-nitro-2-furanal-
doxima; punto de

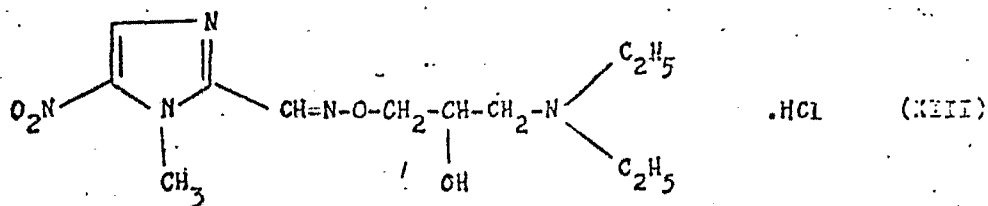
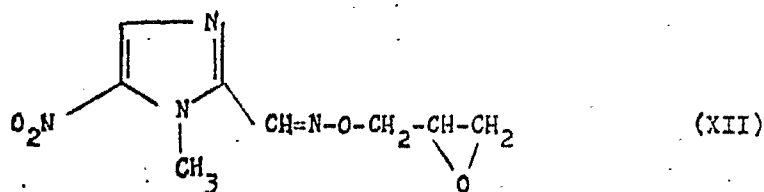
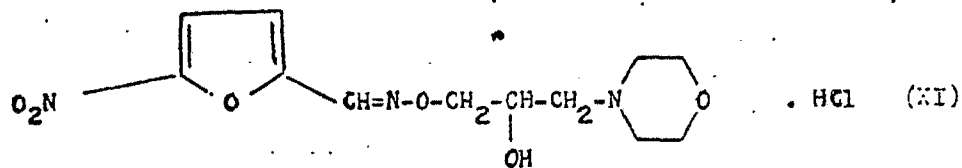
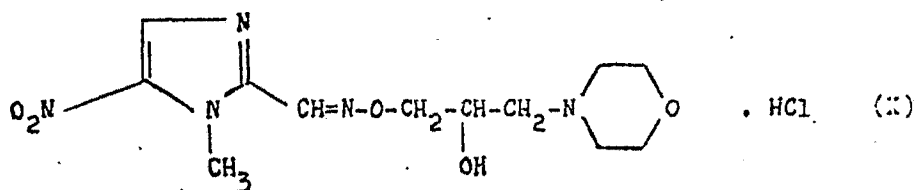
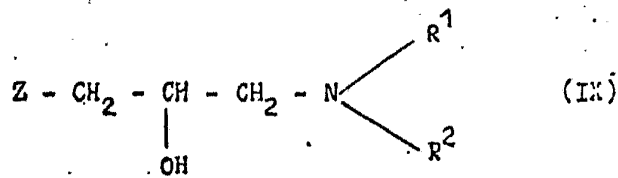
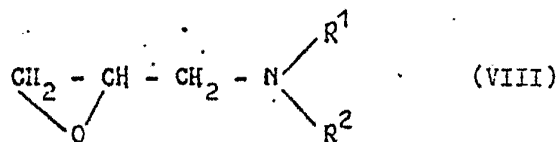
- 1 fusión 207-210°C (con descomposición)
- 22) monoclorhidrato de O-[3-(4-fenil-1-piperazinil)-2-hi
droxipropil]-1-metil-5-nitro-2-imidazolaldoxima; pun-
to de fusión 183°C (con descomposición)
- 5 23) clorhidrato de O-(3-dietilamino-2-hidroxipropil)-5-ni-
tro-2-furanaldoxima; punto de fusión 150 - 151°C.

La síntesis de O-(2-hidroxipropil)-hidroxilami-
nas, sustituidas con radicales básicos utilizadas como sus-
tancias de partida está descrita en la patente
10 (solicitud de patente alemana P 26 51 083.8 del mismo día
de solicitud). Los restantes compuestos de partida son co-
nocidos por la bibliografía.





67130



1

1

REIVINDICACIONES

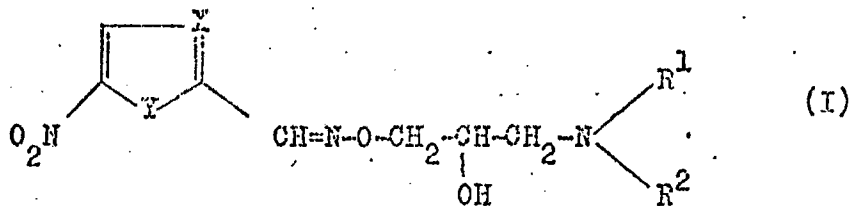
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de O-(2-hidroxipropil)-aldoximas sustituidas con radicales básicos de la fórmula general (I)

15



20

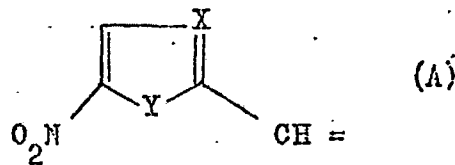
en la que X significa un grupo metino e Y significa un átomo de oxígeno o X significa un átomo de nitrógeno e I significa el grupo NR³, representando R³ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo o hidroxietilo, R¹ y R², independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo o hidroxialcohilo en cada caso con hasta 6, preferentemente hasta 4, átomos de carbono o un grupo arilo con hasta 10, preferentemente hasta 6, átomos de carbono, o los grupos R¹ y R² del radical -N(R¹)(R²) pueden es-

25

230678

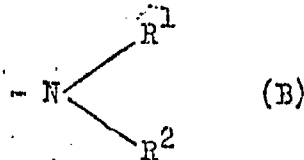
**POOR
QUALITY**

1 tar también reunidos para formar un anillo saturado de 5 a
 7 miembros, que contiene eventualmente a lo sumo otro átomo
 de nitrógeno, de oxígeno o de azufre como heteroátomo y
 que está sustituido eventualmente con alcohol o hidroxialco
 5 hilo en cada caso con hasta 6, preferentemente hasta 4, átomos
 de carbono, o con un grupo arilo con hasta 10, preferen
 temente hasta 6, átomos de carbono, y de sus sales por adi
 ción de ácido, fisiológicamente compatibles con los ácidos
 orgánicos o inorgánicos que permiten la preparación de sa
 10 les no tóxicas, que se caracteriza por el hecho de que se
 enlazan entre sí compuestos con el elemento estructural (A)



15

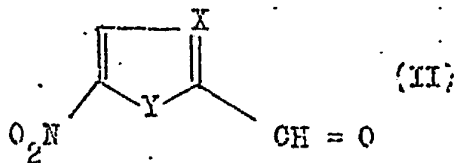
y compuestos con la agrupación (B)



20

con inclusión del miembro de puente (C) = N-O-CH₂-CH(OH)-CH₂,

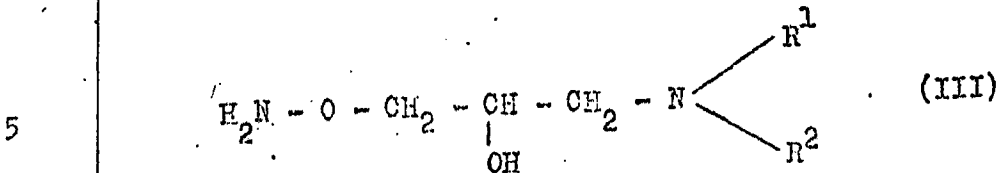
haciendo reaccionar a) aldehidos de la fórmula (II)



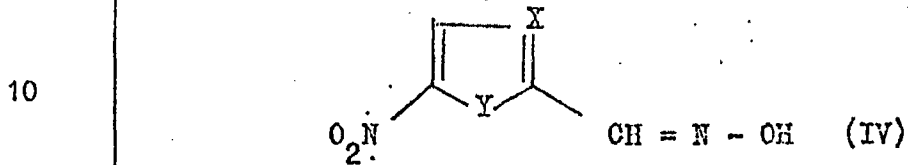
25

230678

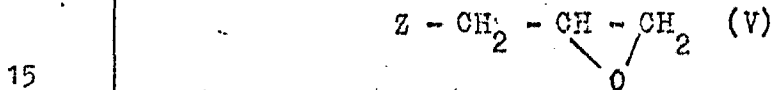
1 o sus derivados aldehídicos capaces de reaccionar con O-(3-
-amino-2-hidroxipropil)-hidroxilaminas de la fórmula (III)



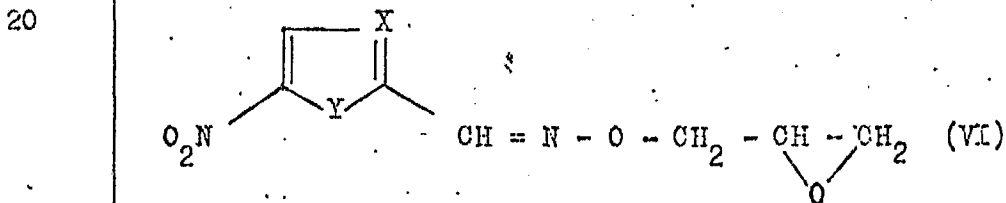
o sus sales, o haciendo reaccionar b) aldoximas de la fórmula
la (IV)



bl) con compuestos 2,3-epoxipropílicos de la fórmula (V)



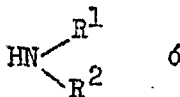
en la que Z significa un átomo de halógeno o una agrupación
reactiva de ésteres de ácido sulfónico, en presencia de
agentes fijadores de ácidos para formar O-(2,3-epoxipropil)-
-aldoximas de la fórmula (VI)



y su anillo de oxirano se abre por aminólisis con aminas de
la fórmula (VII)

25

230678



1 se caracteriza por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula (I), en los que R^1 y R^2 , sin contar los heteroátomos, tienen juntamente 4 a 8 átomos de carbono.

5 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 3ª ó 4ª, que se caracteriza por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula (I), en los que a lo sumo uno de los radicales R^1 y R^2 es hidrógeno.

10 6ª.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1ª a 5ª, que se caracteriza por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula (I), en los que el radical $-N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ saturado, heterocíclico, sustituido eventualmente de la manera indicada en la reivindicación 1ª, consiste en un radical pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametenimino, tiamoforlino, tetrahidro-1,4-tiazin-1,1-dióxido o piperazino.

15 7ª.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1ª a 6ª, que se caracteriza por el hecho de que se preparan compuestos de la fórmula (I), en los que el radical $-N \begin{matrix} \swarrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ representa un radical piperazino, cuyo segundo átomo de nitrógeno está sustituido en posición 4 eventualmente con alcohol, hidroxialcohol o arilo, o representa un radical 2,5-dialcoholpirrolidino, o un radical 2,6-dialcohol- o 2,2,6,6-tetraalcohol-piperidino.

20 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, que se caracteriza por el hecho de que se prepara uno de los

1 compuestos siguientes: clorhidrato de 0- $\sqrt{3}$ -(4-morfolinil)-
-2-hidroxi**propil**/-1-metil-5-nitro-2-imidazolal**dox**ima; clor-
hidrato de 0-(3-hexametilenimino-2-hidroxi**propil**)-1-metil-
-5-nitro-2-imidazolal**dox**ima; clorhidrato de 0- $\sqrt{3}$ -(2,5-dime-
5 til-1-pirrolidil)-2-hidroxi**propil**/-1-metil-5-nitro-2-imida-
zolal**dox**ima o clorhidrato de 0- $\sqrt{3}$ -(2,6-dimetil-1-piperidil)-
-2-hidroxi**propil**/-1-metil-5-nitro-2-imidazolal**dox**ima.

9ª.- Procedimiento para la preparación de 0-(2-
-hidroxi**propil**)-al**dox**imas sustituidas con radicales básic-
10 cos.

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

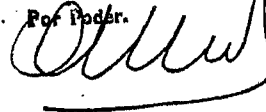
Esta Memoria consta de VEINTINUEVE hojas escritas
a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 28 JUN 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



20

25

230678

VAL