

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

463,803

10 ES	11 NUMERO 463.803	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 3-11-1977	

50 PRIORIDADES: 11 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 26 51 083.8	9-11-1976	R.F.A.

67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04C, C07D, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE HIDROXILAMINAS O-ALQUILADAS"

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (P 26, 51 083.8)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

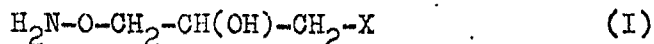
72 INVENTOR (ES)
Ulrich Gebert, Werner Thorwart, Jaromir Komarek y Carl Cartheuser

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.373)

1 Es conocido un sinnúmero de derivados de hidro-  
xilamina, en parte con valiosas propiedades biológicas.  
Entre otro, se informó de la preparación de unas O-(2-hi-  
droxialquil)-hidroxilaminas, pero sin ningún grupo funcio-  
5 nal ulterior en el radical alquilo, según el método de  
N-hidroxiuretano (E. Testa et al, Helv. Chim. Acta, Acta  
45 358, 1381 (1862) y según el procedimiento de N-hidroxi  
ftalimida (W. Kliegel, Pharmazie 25, 400, 525 (1970) .

10 Frente a ello, la presente invención se refiere  
a la estructuración de nuevas O-alquilhidroxilaminas poli-  
funcionales por ligadura de la agrupación 2-hidroxipropilo  
farmacofora substituida funcionalmente en la posición 3  
con el átomo de oxígeno de la molécula de hidroxilamina.  
Es que se encontró que la reacción de hidroxilaminas N-pro-  
15 tegidas con compuestos de 1,2-epoxipropilo substituidos  
en la posición 3, abre un camino preparativo sencillo a  
las hidroxilaminas trifuncionales de la fórmula general



en la cual

20 X significa  $-\text{OR}^1$ ,  $-\text{SR}^1$  o  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ ,  
 $\text{R}^1$  significa a) hidrógeno, b) en el radical  $\text{OR}^1$  un gru-  
 po amino, c) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o d)  
 un radical arilo con uno o dos núcleos, eventualmente  
 substituido por halógeno, por alquilo, alcoxi, haloge-  
 25 noalquilo, cada uno con hasta 4 átomos de carbono, por

- 1 cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, por grupos:  
nitro o ciano.
- $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y significan
- 5 a) hidrógeno,
- b) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con  
3 a 7 átomos de carbono, eventualmente substituidos por  
hidroxilo o alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono,  
no,
- 10 c) aralquilo o diarilalquilo, cuya parte alquilo tiene hasta 4 átomos de carbono y que eventualmente están substituidos por hidroxilo y cuyos radicales arilo de uno o dos núcleos están eventualmente substituidos por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o por halógeno,
- 15 d) arilo de uno o dos núcleos eventualmente substituido por alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, cada uno con hasta 4 átomos de carbono o por halógeno,
- e) hidroxilo, si el otro radical es hidrógeno,  
o los dos, conjuntamente con el nitrógeno, significan
- 20 f) un anillo saturado de 5 a 7 miembros que eventualmente está substituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y cuya sucesión C-C eventualmente está interrumpida por un heteroátomo ulterior en forma de oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo llevar el último como substituyente, en lugar del hidrógeno también alquilo o hidroxialquilo, cada vez con hasta 4 átomos de carbono, aralquilo,
- 25

1 lo o diarilalquilo, cada vez con hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, pudiendo los radicales arilo de uno o dos núcleos estar substituidos por halógeno, o arilo de uno o dos núcleos eventualmente substituido  
 5 por alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, cada vez con hasta 4 átomos de carbono, por halógeno o hidroxilo, o un grupo 3-aminoxi-2-hidroxi-propilo, o

g) un anillo heteroaromático de 5 miembros, eventualmente agrupado con un núcleo de benceno o uracilo, el cual  
 10 puede contener hasta 4 átomos de nitrógeno, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables, con tales ácidos orgánicos o inorgánicos que permiten la preparación de sales atóxicas.

En las definiciones precedentes, los radicales alquilo  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser cada vez lineales o ramificados. Lo mismo que los radicales arilo  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , así como el substituyente arilo en el segundo átomo N en el anillo saturado  $\begin{matrix} -N-R^2 \\ | \\ R^3 \end{matrix}$ , según el significado f), pueden estar substituidos una o más veces, por ejemplo hasta tres veces. En el caso de los significados b) y c), el hidroxilo convenientemente está separado del nitrógeno por a lo menos 2 átomos de carbono. Bajo un radical arilo de dos núcleos se entiende el sistema de anillo de naftaleno.

25 Todos los premencionados radicales halogenoalqui

1 lo tienen preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Las  
nuevas hidroxilaminas de la fórmula (I) y sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades farmacológicas. En dependencia de la constitución del sustituyente X,  
5 muestran particularmente efectos hipotensivo, pero también broncospasmolítico, anticonvulsivo, analgésico, antiflogístico, colerético, reductor del ácido úrico, antihelmíntico y antimicótico. Al mismo tiempo constituyen importantes  
10 sustancias de partida para la síntesis de medicamentos ulteriores valiosos, por ejemplo para la preparación de O-(2-hidroxi-  
propil)-aldoximas substituidas, por reacción de 2-formil-5-nitroimidazoles o 2-formil-5-nitrofurano.

Constituye ahora el objeto de la invención un procedimiento para la preparación de hidroxilaminas según  
15 la fórmula (I), que se caracteriza porque se liga el grupo X, bajo introducción del elemento de estructura  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  con el átomo de oxígeno de la molécula de hidroxilamina. Esto puede hacerse, por ejemplo de tal manera  
que

20 A) un derivado de hidroxilamina (éster de ácido hidroxímico) de la fórmula general

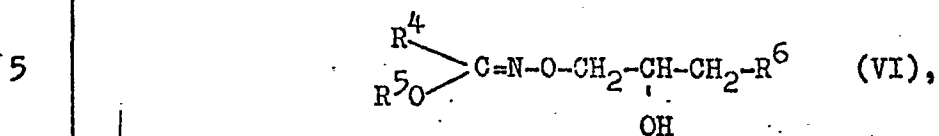
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{N}-\text{OH} \quad (\text{II}) \\ \diagup \\ \text{R}^5\text{O} \end{array}$$

ce reaccionar con un compuesto de la fórmula general

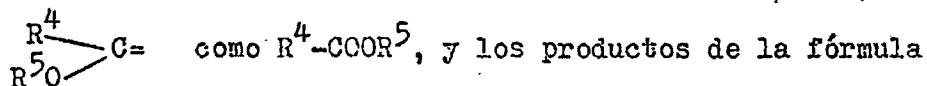
$$\text{Y}-\text{CH}_2-\text{R}^6 \quad (\text{III}), \quad \text{o}$$

25 B) un derivado de hidroxilamina O-alquilado de la fórmula

1 /  $\begin{matrix} R^4 \\ \diagdown \\ C=N-O-CH_2-Y \\ \diagup \\ R^5O \end{matrix}$  (IV) se hace reaccionar con com-  
 puestos nucleófilos de la fórmula  $HR^6$  (V), como para  
 dar los mismos productos intermedios de la fórmula



y de éstos se desdobla hidrolíticamente el grupo protector



10 (I) ya sea se aislan en forma de bases libres o sea se --  
 transforman con ácidos apropiados en sus sales por adición  
 de ácido fisiológicamente tolerables, representando en las  
 fórmulas precedentemente indicadas

15  $R^4$  alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbo-  
 no o arilo de a lo sumo dos núcleos eventualmente subs-  
 tituido por alquilo o alcoxi, cada uno con hasta 2 áto-  
 mos de carbono, o por halógeno,

$R^5$  alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbo-  
 no,

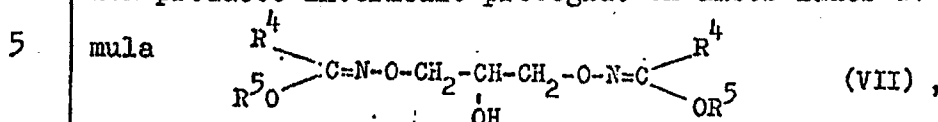
20  $R^6$  tiene los significados arriba indicados para X o repre-  
 senta  $-C-N=C \begin{matrix} \diagup R^4 \\ \diagdown OR^5 \end{matrix}$ ,

Y representa los grupos  $\begin{matrix} CH_2 & - & CH- & o & Z-CH_2-CH- \\ & \diagdown & / & & | \\ & O & & & OH \end{matrix}$  y

25 Z halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o una agrupa-

1 ción de éster de ácido sulfónico reactivo.

La síntesis del compuesto según la fórmula (I), en la cual X representa el grupo  $-O-NH_2$ , conduce por vía del producto intermedio protegido en ambos lados de la fórmula



dado que en este caso específico, como sustancias de partida (III) respectivamente (V), han de aplicarse derivados de hidroxilamina N-protegidos con el grupo  $-O-N=CR^4$  para X.

10  $OR^5$

Compuestos preferidos de la fórmula (II) son ésteres alquílicos con 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en el grupo alcoxi, tales como el éster metílico de ácido benzhidroxímico y particularmente el éster etílico de ácido acethidroxímico, que pueden ser preparados fácilmente, según procedimientos conocidos de la literatura, a partir de los correspondientes imidoésteres e hidroxilamina (véase, por ejemplo J. Houben y E. Schmidt, Ber. dt.Chem. Ges. 46, 3619 (1913)).

15

20 Como compuestos de partida de la fórmula  $Y-CH_2-R^6$  (III), entran en consideración preferiblemente derivados de 2,3-epoxipropilo que en su mayor parte son conocidos de la literatura o son fácilmente preparables según procedimientos conocidos de la literatura, por ejemplo a partir

25 epihalogenohidrinas, particularmente epiclorohidrina, y de

1 los compuestos nucleófilos de la fórmula (V) en presencia  
de medios básicos. Los 2-propanoles  $Z-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$   
también apropiados como compuestos de partida, en princi-  
pio, pueden ser preparados por la misma vía, pero con ex-  
5 clusión de agentes de condensación básicos, a partir de  
epóxido, tales como epiclorohidrina, epibromohidrina y  
2,3-epoxipropilbencenosulfonato, -toluenosulfonato, -4-bro  
mobencenosulfonato o -metanosulfonato.

El procedimiento preferido para la preparación  
10 de los compuestos según la invención (I), sin embargo, --  
consiste en la reacción de los nuevos ésteres de ácido  
O-(2,3-epoxipropil)-hidroxímico de la fórmula (IV) con al-  
coholes, tioles (mercaptanos), fenoles, tiofenoles, aminas  
o heterociclos de nitrógeno aromáticos de 5 miembros de la  
15 fórmula (V) según la variante de procedimiento B. Aquí  
comprobaron ser particularmente eficaces, entre otros,  
los ésteres alquílicos de ácido O-(2,3-epoxipropil)-benz  
hidroxímico o los ésteres alquílicos de ácido O-(2,3-epo-  
xipropil)-acethidroxímico con 1 a 4, preferiblemente 1 ó  
20 2 átomos de carbono en el grupo alcoxi, por ejemplo, el  
éster metílico de ácido O-(2,3-epoxipropil)-benzhidroxími-  
co y sobre todo el éster etílico de ácido O-(2,3-epoxipro-  
pil)-acethidroxímico.

Entre las aminas aplicables correspondientes a  
25 la fórmula (V), como compuestos cíclicos saturados, entran

1 en consideración compuestos no sustituidos o tales que  
lleven hasta 4 radicales alquilo, preferiblemente pirroli-  
dina, 2,5-dimetilpirrolidina, piperidina, 2,6-dimetilpipe-  
ridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, hexametenimina o  
5 compuestos que contienen todavía un átomo de oxígeno, de  
azufre o de nitrógeno ulterior que convenientemente está se-  
parado por a lo menos dos átomos de carbono del átomo de ni-  
trógeno del grupo  $-N \begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ , tales como morfolina, tiamorfoli-  
na, 1,1-dióxido de tetrahydro-1,4-tiacina, piperacina y ho-  
10 mopiperacina, estando situado el segundo átomo de nitróge-  
no del anillo, por ejemplo del anillo de piperacina, en la  
posición 4 y pudiendo llevar, en lugar del hidrógeno, por  
ejemplo también los sustituyentes citados en los ejemplos  
47 a 62.

15 Heterociclos de nitrógeno eventualmente agrupados,  
aromáticos, de 5 miembros y apropiados son el pirrol,  
indol, pirazol, imidazol, benzimidazol, triazol, benztria-  
zol, tetrazol, carbazol y xantinas, tales como teofilina.

20 Las reacciones de alquilación según las varian-  
tes de procedimiento A y B, son realizadas convenientemen-  
te en un disolvente o agente dispersante inerte para los  
componentes de reacción bajo las condiciones de la reac-  
ción a temperaturas entre 0 y 200°C, preferiblemente entre  
50°C y el punto de ebullición del respectivo disolvente  
25 empleado, ya sea en presencia de medios básicos, por ejem-

1 plo hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcoholatos alcali-  
nos o alcalinotérreos o bases orgánicas, tales como trietil-  
amina, piridina, picolina y quinolina, o bien bajo aplica-  
5 ción de las sales alcalinas o alcalinotérreas preparadas  
separadamente a partir de los ésteres de ácido hidroxímico  
correspondientes a la fórmula (II), respectivamente de los  
alcoholes, tioles, fenoles, tiofenoles y de los heteroaró-  
máticos con nitrógeno correspondientes a la fórmula (V),  
pudiendo ser los tiempos de reacción de 1 hora hasta de  
10 unos días.

Como disolventes inertes con respecto a los com-  
ponentes de reacción entran en consideración, por ejemplo:  
alcoholes anhidros, tales como metanol, etanol, propanol,  
isopropanol, butanol o isobutanol; éteres, tales como éter  
15 dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano,  
éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos como he-  
xano, ciclohexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o  
xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano,  
cloroformo, tetracloruro de carbono o clorobenceno,  
20 disolventes apróticos, tales como dimetilformamida, dime-  
tilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, triamida  
de ácido hexametilfosfórico, sulfóxido de dimetilo o ace-  
tonitrilo, y además también mezclas de estos disolventes.

25 Tanto en la reacción de los derivados de hidro-  
xilamina (II) con epóxidos de la fórmula (III) según la va

1 riante de procedimiento A, como también en la adición de  
tioles, fenoles, tiofenoles y heterohidrocarburos aromáti-  
cos con nitrógeno de la fórmula (V) a los oxiranos (IV),  
5 correspondiente a la variante de procedimiento B, se com-  
probó ser particularmente bien eficaz el trabajar en dime-  
tilformamida bajo adición de trietilamina como catalizador  
a temperaturas entre 50 y 100°C, siendo aplicados los com-  
ponentes de reacción en cantidades equimolares o con un --  
leve exceso del agente de alquilación.

10 Frente a ello, la alquilación A) con (II) de los  
2-propanoles de la fórmula (III) es efectuada ventajosa-  
mente bajo aplicación de los hidroximatos alcalinos o al-  
calinotérreos en solución alcohólica a la temperatura de  
ebullición.

15 La aminólisis de los oxiranos (IV) con aminas de  
la fórmula (V) según la variante de procedimiento B, es  
realizada preferiblemente por calentamiento al punto de --  
ebullición durante 1 a 5 horas en alcoholes de un punto de  
ebullición más alto que aquél de metanol, tales como n-pro-  
panol (P.e. 97°C) o isopropanol (P.e. 82°C) sin adición de  
20 una base ulterior, en lo que, especialmente en el caso de  
aminas primarias, se recomienda la aplicación en exceso  
hasta 4 veces la cantidad estequiométrica.

25 Por lo general, un aislamiento de los compuestos  
intermedios puros de las fórmulas (VI) y (VII) que son ob-

1 tenidos según las variantes de procedimiento A o B, para  
la subsiguiente eliminación hidrolítica del respectivo --  
grupo protector, no es necesario. El aislamiento, sin em-  
5 bargo, en el caso deseado, puede ser efectuado por desti-  
lación fraccionada bajo presión reducida o, en ciertos ca-  
sos individuales, por cristalización. Los productos in-  
termedios así aislados y analíticamente caracterizados --  
(VI) están resumidos en la Tabla 3. El desdoblamiento hi-  
drolítico es realizado preferiblemente bajo condiciones  
10 ácidas en solución acuosa, acuoso-alcohólica o acuoso-esté-  
rea a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente de 60  
a 110°C, siendo el tiempo de reacción, por regla general,  
de entre unos pocos minutos y unas horas; particularmente  
apropiados son ácidos minerales diluidos, tales como los  
15 ácidos clorhídrico y sulfúrico, ofreciendo los ésteres --  
O-alquilados de ácido hidroxímico de la fórmula (VI) la  
ventaja de que su grupo protector como éster de ácido car-  
boxílico  $R^4-COOR^5$  puede ser desdoblado rápida, suave y --  
cuantitativamente bajo condiciones particularmente suaves.

20 Los nuevos productos de procedimiento pueden ser  
aislados ya sea en forma de las bases libres estables o  
sea preferiblemente como sales por adición de ácido atóxi-  
cas. Ácidos apropiados para esto son, por ejemplo: ácidos  
halogenhídricos, tales como ácido bromhídrico y particu-  
25 larmente ácido clorhídrico; además los ácidos sulfúrico,

1 fosfórico, acético, láctico, maléico, fumárico, oxálico, tartárico, cítrico, glucónico, p-toluenosulfónico, metano sulfónico, bencenosulfónico y ciclohexilamidosulfónico.

5 Los compuestos según la invención de la fórmula (I), debido a la estructura de propanol-(2), disponen de un centro de quiralidad y, por consiguiente, pueden existir en la forma D o L ópticamente activa. Por consiguiente, la invención se refiere tanto a los compuestos enantiómeros, como también a sus mezclas racémicas.

10 Para la preparación de las antípodas puras, en las reacciones según las variantes de procedimiento A y B, puede ya sea partirse de los compuestos de partida enantiómeros de la fórmula (III), respectivamente (IV), o sea desdoblarse los racematos obtenidos según una de las dos  
15 variantes de procedimiento mediante procedimientos en sí conocidos, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sales por adición de ácido de un ácido ópticamente activo, en los enantiómeros.

20 Las nuevas hidroxilaminas de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente tolerables, gracias a sus propiedades farmacológicas, pueden encontrar aplicación como medicamentos, particularmente tales para el tratamiento de estados hipertónicos, administrándose las mismas ya sea  
25 solas o sea mezcladas con vehículos apropiados. Por consiguiente, constituyen el objeto de la invención también

1 medicamentos que contienen a lo menos un compuesto de la  
fórmula (I), eventualmente en forma de una de sus sales por  
adición de ácido fisiológicamente tolerables, como substan-  
5 cia activa. Los preparados pueden ser administrados oral  
o parenteralmente. Preparaciones galénicas sólidas o lí-  
quidas apropiadas son por ejemplo, granulados, pastillas,  
cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o solu-  
ciones inyectables con liberación atrasada de la substan-  
cia activa. Como vehículos a menudo empleados, sean men-  
10 cionados por ejemplo: carbonato de magnesio, diversos azú-  
cares, almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites  
animales y vegetales, glicoles de polietileno y disolven-  
tes.

Una aplicación especial de los compuestos según  
15 la invención correspondientes a la fórmula (I), así como  
de sus sales, reside en la combinación con otras substan-  
cias activas apropiadas, tales como por ejemplo diuréticos,  
saluréticos,  $\alpha$ - y particularmente  $\beta$ -simpaticolíticos tran-  
quilizantes, vasodilatadores y otros antihipertensivos.

20 Examen farmacológico

La eficacia de presión sanguínea de los compues-  
tos según la invención (I) fué comprobada, mediante expé-  
rimentos con animales, en perros bastardos normotonos de  
ambos sexos en la narcosis de sodio-pentabarbital (35 - 40  
25 mg/kg i.p.)

1 Durante el ensayo, los animales estaban acostados sobre la mesa de operación calentada a 37°C y respiraban espontáneamente por un tubo traqueal. Para la interrupción de la coagulación de la sangre los animales recibieron 2 mg/kg de heparina i.v.

5 La aplicación de las sustancias de ensayo fue efectuada

a) intravenosamente (i.v.) en solución acuosa por un catéter de cloruro de polivinilo en la vena femoralis. El tiempo de aplicación era siempre de 30 segundos;

10 b) intraduodenalmente (i.d.) en forma de suspensiones de carboximetilcelulosa mediante de un catéter de cloruro de polivinilo en el duodeno.

Fueron medidos los siguientes valores cardiovasculares:

- 15 1)  $\bar{p}$  = presión sanguínea arterial media en mm Hg por un catéter de cloruro de polivinilo y un tomador electrónico de presión de la firma Statham;
- 2) frecuencia de las pulsaciones [ $\text{min}^{-1}$ ] mediante un electrocardiograma EKG (deducción de las extremidades II) por contar los picos R;
- 20 3)  $dp/dt_{\text{max}}$  [ $\text{mm Hg } \bar{\sigma} \text{ seg}^{-1}$ ], mediante un diferenciador.

Los resultados de ensayo más importantes están resumidos en la Tabla 1.

25 Como preparado de comparación sirvió el antihiper

1    tensivo Prazosin  $\angle$ 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-  
-4-(furoil)-piperacina, hidrocloreuro\_7, cuya hipotensión  
5    está acompañada por una taquicardia indeseada. Frente a  
ello, los compuestos según la invención muestran general-  
mente una bradicardia y así descargan el corazón. La re-  
acción de presión a catecolaminas exógenamente administra-  
das es inhibida por ellos tan solo moderadamente, mientras  
que el preparado de comparación provoca un bloqueo total  
de los  $\alpha$ -receptores, el que se expresa en una inversión  
10   de la reacción de adrenalina.

En concordancia con esto, los compuestos de la  
fórmula (I) no muestran en la vesícula seminal del cobayo  
ningún efecto  $\alpha$ -simpaticolítico, pero, por otra parte, la  
Prazosin muestra un efecto  $\alpha$ -simpaticolítico comparable-  
15   mente fuerte.

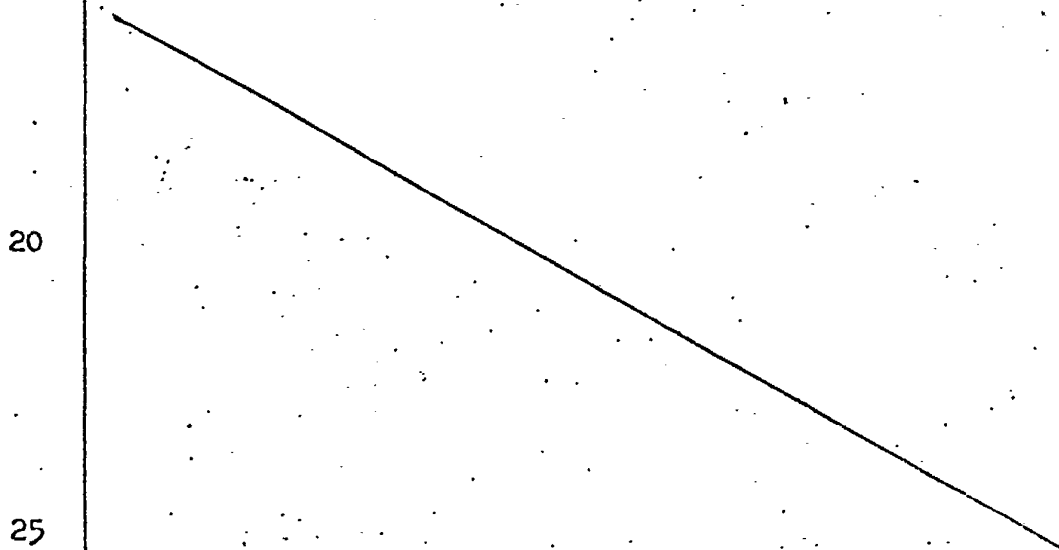


Tabla 1: Efecto hipotensivo.

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg	tipo de aplicación	n	Reducción máxima de la presión sanguínea arterial media en %	tiempo hasta alcanzar el valor de partida en minutos
2	30	i. d.	2	- 27	63
	50		2	- 32	52
10	3	i. v.	3	- 11	8
	6		3	- 16	14
	20	i. d.	4	- 19	37
	30		2	- 24	> 100
	50		6	- 37	> 55
12	20	i. d.	2	- 18	66
	50		2	- 43	118
13	3	i. v.	2	- 14	9
	6		2	- 19	16
	20	i. d.	2	- 18	70
	50		2	- 33	> 45
15	3	i. v.	2	- 28	7
	6		2	- 33	20
	20	i. d.	2	- 25	36
	50		2	- 34	68
19	3	i. v.	2	- 15	5
	6		2	- 20	16
	10	i. d.	1	- 31	> 110
	20		1	- 37	> 120
	30		1	- 50	85
50	2		- 48	> 100	
39	6	i. v.	2	- 30	33
50	6	i. v.	2	- 52	40

Continuación Tabla 1:

compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg	tipo de aplicación	n <sup>o</sup>	reducción máxima de la presión sanguínea arterial media en %	tiempo hasta alcanzar el valor de partida en minutos
53	3	i. v.	2	- 40	55
	6		2	- 45	> 45
	20	i. d.	2	- 38	170
	50		2	- 41	178
54	3	i. v.	3	- 42	> 75
	6		2	- 42	> 70
56	6	i. v.	2	- 48	> 115
	20	i. d.	2	- 45	> 220
58	3	i. v.	1	- 47	65
	6		1	- 52	150
	20	i. d.	2	- 40	> 200

\* Número de animales de ensayo.

1 Ejemplos

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

5 1 a) Ester etílico de ácido O-(2,3-dihidroxi-propil)-acet-  
hidroxímico (véase fórmula (VIII), Tabla 3).

Según la variante de procedimiento A, a una solu-  
ción de 23 g (1 átomo-gramo) de sodio metálico en 500 ml de  
etanol anhidro, a la temperatura ambiente, se agregan --  
103,1 g (1 mol) de éster etílico de ácido acet-  
10 hidroxímico, se agita todavía durante 30 minutos y entonces se agregan  
gota a gota 188,8 g (1,7 moles) de 3-cloropropan-1,2-diol,  
subiendo la temperatura hasta aproximadamente 45°C. Des-  
pués de un calentamiento durante tres horas con reflujo,  
15 se deja enfriar, se separa por filtración el cloruro de  
sodio precipitado y se concentra el filtrado por evapora-  
ción bajo presión reducida. La destilación fraccionada  
bajo presión reducida del residuo aceitoso da 114 g (64,5%  
de la teoría) del compuesto arriba indicado. Punto de ebu-  
llición (0,1 mm Hg) = 34°C  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (PM = 177,2).

20 1 b) Hidrocloruro de O-(2,3-dihidroxi-propil)-hidroxilami-  
na (véase Tabla 2).

88,6 g (0,5 moles) de este éster al objeto del  
desdoblamiento del grupo protector en forma de éster etí-  
lico de ácido acético, son mezclados con 500 ml de ácido  
25

1 clorhídrico 2-normal y calentados durante 15 minutos con  
reflujo. Después del enfriamiento, se concentra la solu-  
ción por evaporación bajo presión reducida y se recrista-  
liza el residuo sólido en isopropanol, obteniéndose 67,1  
5 (93,4% de la teoría) del compuesto arriba indicado del pun-  
to de fusión 87-88°C.  $C_7H_{10}ClNO_3$  (PM = 143,6)  
Análisis: calculado C 25,10% H 7,02% Cl 24,69% N 9,76%  
          encontrado C 25,38% H 7,20% Cl 24,78% N 9,55%

2 a) Ester etílico de ácido O-(3-fenoxi-2-hidroxi-propil)-  
10 -acethidroxímico (véase fórmula (IX), Tabla 3).

En forma correspondiente a la variante de proce-  
dimiento A, 51,5g (0,5 moles) de éster etílico de ácido  
acethidroxímico son disueltos en 250 ml de dimetilformami-  
da, se agregan 7 ml de trietilamina y se mezcla bajo agi-  
15 tación con 82,5 g (0,55 moles) de 1-fenoxi-2,3-epoxipropa-  
no. Subsiguientemente la mezcla de reacción se agita du-  
rante 48 horas a la temperatura de 50°C, agregándose al --  
cabo de 24 horas otros 7,5 g (0,05) moles del epóxido. Des-  
pués de la eliminación del disolvente por destilación ba-  
20 jo presión reducida, se obtienen, por destilación fraccio-  
nada del residuo aceitoso, 108,5 g (85,7% de la teoría)  
del compuesto arriba indicado. Punto de ebullición (0,07  
mm Hg) 127-129°C; punto de fusión 41-43°C;  $n_D^{20} = 1,5109$ ,  
 $C_{13}H_{19}NO_4$  (PM = 253,3).

25

1 Análisis: calculado C 61,64% H 7,56% N 5,53%  
 encontrado C 61,86% H 7,60% N 5,44%

2 b) Hidrocioruro de O-(3-fenoxi-2-hidroxipropil)-hidroxilamina (Véase Tabla 2)

5 81,3 g (0,32 moles) del éster arriba indicado son dispersados en 320 ml de ácido clorhídrico 2-normal y son calentados durante 15 minutos bajo agitación fuerte y con reflujo, formándose una solución clara que, después del enfriamiento, es concentrada por evaporación bajo presión reducida hasta la sequedad. Por recristalización del producto en bruto cristalino (70 g = 100% de la teoría) en etanol bajo adición de éter dietílico a la temperatura de ebullición hasta el enturbiamiento, se obtienen 66,8 g -- (95% de la teoría) del compuesto arriba indicado que se descompone a partir de 138°C bajo desarrollo de gas. --

15  $C_9H_{14}ClNO_3$  (PM = 219,7).

Análisis: calculado C 49,21% H 6,42% Cl 16,14% N 6,38%  
 encontrado C 49,09% H 6,24% Cl 16,20% N 6,46%

20 3) Hidrocioruro de O-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxipropoxi-7-hidroxilamina (véase Tabla 2)

25 Según la variante de procedimiento B, se mezcla una solución de 16,3 g (0,1 mol) de 3,4-diclorofenol y de 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina en 100 ml de dimetilformamida con 15,9 g (0,1 mol) de éster etílico de ácido -- O-(2,3-epoxipropil)-acethidroxímico y se agita la mezcla

1 de reacción durante 40 horas a la temperatura de 95 a --  
100°C. Subsiguientemente se elimina el disolvente por des-  
tilación bajo presión reducida, se somete el residuo a una  
destilación fraccionada bajo presión reducida y se obtie-  
5 nen 26,2 g (81,3% de la teoría) de éster etílico de ácido  
0-[3-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi]propil]-acethidroxi-  
mico del punto de ebullición (3 mm Hg) de 178-180°C. Para  
la liberación de la hidroxilamina, el destilado (81,3 mo-  
les) es calentado en 100 ml de ácido clorhídrico 2-normal  
10 durante 15 minutos con reflujo y la solución enfriada es  
concentrada por evaporación bajo presión reducida hasta la  
sequedad y el residuo sólido es recristalizado en etanol.

Rendimiento: 16,4 g (70% de la teoría); punto de  
fusión: 152°C (bajo descomposición).  $C_9H_{12}Cl_2NO_3$  (PM =  
15 288,6).

Análisis: calculado C 37,46% H 4,19% Cl 36,85% N 4,85%  
encontrado C 37,43% H 4,29% Cl 36,42% N 4,83%

4) Dihidrocloreuro de 0-(3-amino-2-hidroxi]propil]-hidroxil  
amina (véase Tabla 2)

20 Según la variante de procedimiento B, 15,9 g --  
(0,1 mol) de éster etílico de ácido 0-(2,3-epoxi]propil]-  
acethidroxi]mico son disueltos en 165 ml de etanol, son mez-  
clados con 166 ml de una solución acuosa de amoníaco enri-  
quecida con gas  $NH_3$  (preparada por introducción de gas  $NH_3$   
25 en 140 ml de una solución de amoníaco al 25% bajo refrige-

1 ración con hielo hasta un volumen total de 166 ml) y son  
agitados en un recipiente de presión cerrado durante 17  
horas a la temperatura ambiente. Antes de la apertura del  
aparato, se enfría hasta  $-30^{\circ}\text{C}$ , se deja escapar en parte  
5 el amoníaco a la temperatura ambiente y se elimina el res-  
to conjuntamente con el disolvente bajo presión reducida.  
Para la eliminación del grupo protector, el residuo oleo-  
so es mezclado con 150 ml de ácido clorhídrico 2-normal y  
es agitado durante 15 minutos a la temperatura de ebulli-  
10 ción. Subsiguientemente se deja enfriar, se remueve el  
ácido en exceso bajo presión reducida y se recristaliza el  
residuo sólido en etanol bajo adición de éter dietílico a  
la temperatura de ebullición hasta el enturbiamiento.

Rendimiento: 9,2 g (51,4% de la teoría); punto  
15 de fusión  $155-156^{\circ}\text{C}$  (bajo descomposición)  $\text{C}_3\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   
(PM = 179,1)

Análisis: calculado C 20,13% H 6,76% Cl 39,60% N 15,65%  
encontrado C 20,23% H 6,87% Cl 39,61% N 15,66%

La base libre de este compuesto es destilable ba-  
20 jo presión reducida sin descomposición. Punto de ebulli-  
ción (0,04 mm Hg)  $100-103^{\circ}\text{C}$ .

5) Dihidrocloruro de O- $\beta$ -(4-morfolinil)-2-hidroxiopro-  
pil 7-hidroxilamina (véase Tabla 2)

Según la variante de procedimiento B, se calien-  
25 ta una solución de 79,6 g (0,5 moles) de éster etílico de

1 ácido O-(2,3-epoxipropil)-acethidroxímico y de 43,6 g. (0,5  
moles) de morfolina en 300 ml de propanol durante 4 horas  
con reflujo, se la deja enfriar, se elimina el alcohol por  
destilación bajo presión reducida, se mezcla el residuo  
5 con 750 ml de ácido clorhídrico 2-normal y se calienta la  
mezcla bajo agitación fuerte durante 15 minutos a la tem-  
peratura de ebullición. Subsiguientemente se concentra  
por evaporación bajo presión reducida y se recristaliza el  
producto en bruto en metanol bajo adición de éter dietíli-  
co a la temperatura de ebullición hasta el enturbiamiento.  
10

Rendimiento: 112,7 g (90,5% de la teoría); punto  
de fusión = 178-180°C (bajo descomposición);  $C_7H_{18}Cl_2N_2O_3$   
(PM = 249,1)

Análisis: calculado C 33,75% H 7,28% Cl 28,46% N 11,24%  
15 encontrado C 33,54% H 7,46% Cl 28,34% N 11,04%

Llega a obtenerse el mismo compuesto por reac-  
ción análoga de cantidades equimolares de morfolina y de  
éster metílico de ácido O-(2,3-epoxipropil)-benzhidroxími-  
co con un rendimiento de 98% de la teoría.

20 La base libre del dihidrocloruro es también ais-  
lable en forma cristalina. Después de la recristalización  
en éter diisopropílico tiene un punto de ebullición de 80-  
81°C;  $C_7H_{16}N_2O_3$  (PM = 176,2)

Análisis: calculado C 47,71% H 9,15% N 15,90%  
25 encontrado C 47,96% H 9,35% N 15,99%

- 1 6) Dihidrocloruro de ácido 0-(2,3-(1-imidazolil)-2-hidroxi  
5 propil, 7-hidroxilamina (véase Tabla 2)

En forma correspondiente a la variante de procedimiento B, se mezcla una solución de 127,4 g (0,8 moles) de éster etílico de ácido 0-(2,3-epoxipropil)-acethidroxímico y 54,5 g (0,8 moles) de imidazol en 500 ml de dimetilformamida con 15 ml de trietilamina y se agita la mezcla durante 35 horas a 80°C. El aceite obtenido después de la concentración por evaporación bajo presión reducida, es disuelto en 500 ml de ácido clorhídrico 4-normal y es calentado durante 15 minutos con reflujo. Subsiguientemente se concentra por evaporación bajo presión reducida hasta la sequedad y se recristaliza el residuo sólido en etanol.

15 Rendimiento: 129 g (70,1% de la teoría); punto de fusión = 132°C;  $C_6H_{13}Cl_2N_3O_2$  (PM = 230,1)  
Análisis: calculado C 31,32% H 5,70% Cl 30,82% N 18,26%  
encontrado C 31,01% H 5,92% Cl 30,56% N 18,04%

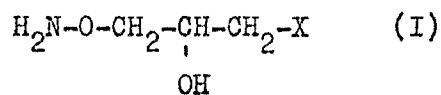
- 20 7) Dihidrocloruro de 1,3-bis-aminoxi-2-hidroxiopropano  
(véase Tabla 2)

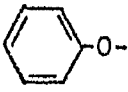
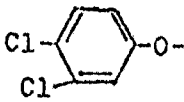
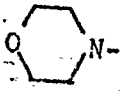
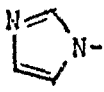
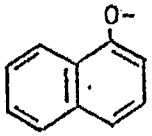
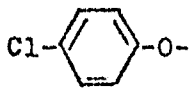
A una solución de 2,3 g (0,1 átomo-gramo) de sodio en 100 ml de metanol anhidro se agregan a la temperatura ambiente 10,3 g (0,1 mol) de éster etílico de ácido acetohidroxímico, se agita ulteriormente durante 30 minutos y se elimina el alcohol por destilación bajo presión reducida. La sal sódica así obtenida es suspendida en 100 ml de

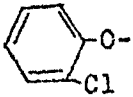
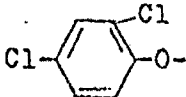
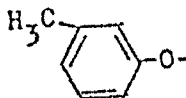
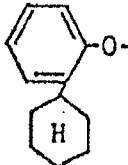
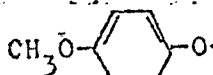
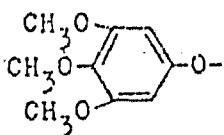
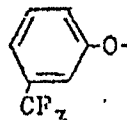
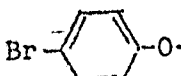
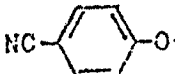
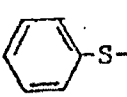
1 dioxano seco y mezclado bajo agitación fuerte gota a gota  
con 15,9 g (0,1 mol) de éster etílico de ácido O-(2,4-epo  
xipropil)-acethidroxímico. Subsiguientemente se calienta  
la mezcla durante 3 horas con reflujo, se elimina el disol  
5 vente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en --  
agua, se neutraliza la solución alcalina con ácido clorhí-  
drico 2-normal y se extrae el 1,3-bis-(1-etoxietilidenami-  
nooxi)-2-hidroxiopropano de la fórmula (VII) ( $R^4 = CH_3$  y  
 $R^5 = C_2H_5$ ) con éster etílico de ácido acético. Por concen  
10 tración del extracto deshidratado con sulfato de sodio, ba  
jo presión reducida, se obtiene un residuo aceitoso que,  
después de la absorción de 100 ml de ácido clorhídrico --  
2-normal, es calentado durante 15 minutos a la temperatura  
de ebullición con reflujo. La eliminación del disolvente  
15 bajo presión reducida y la recristalización del residuo  
sólido en etanol bajo adición de éter dietílico a la tem-  
peratura de ebullición hasta el enturbiamiento, dan 10 g  
(52% de la teoría) del compuesto arriba indicado con el --  
punto de fusión = 155-156°C,  $C_7H_{12}Cl_2N_2O_3$  (PM = 195,1)  
20 Análisis: calculado C 18,47% H 6,20% Cl 36,35% N 14,36%  
encontrado C 18,86% H 6,48% Cl 36,37% N 14,07%

Análogamente pueden prepararse también los demás  
compuestos citados en la siguiente Tabla 2, según las va-  
riantes de procedimiento A y/o B.

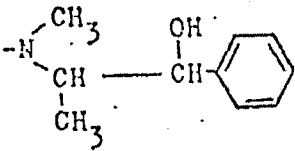
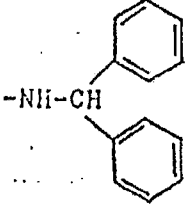
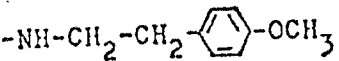
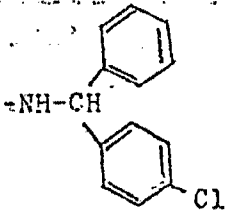
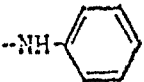
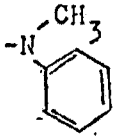
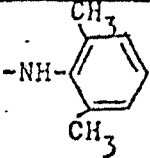
Tabla 2: Ejemplos según la fórmula

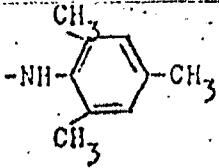
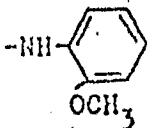
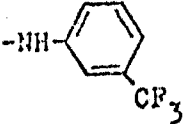
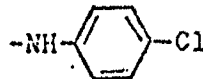

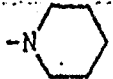
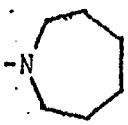
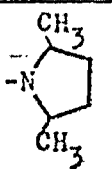
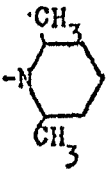


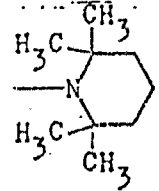
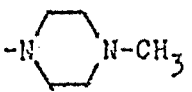
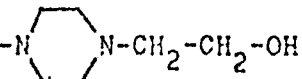
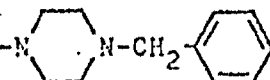
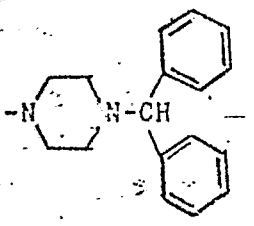
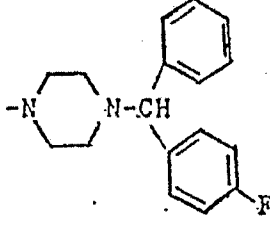
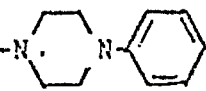
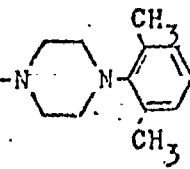
Ejemplo	X	variante de procedimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
1	OH -	A	1 HCl	87 - 88
2		A	1 HCl	138 (descomposición)
3		B	1 HCl	152 (descomposición)
4	H <sub>2</sub> N-	B	2 HCl	155-156 (descomposición)
5		B	2 HCl	178-180 (desc.) 80- 81 (desc.)
6		B	2 HCl	132
7	H <sub>2</sub> N-O-	A/B	2 HCl	155-156
8	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	A		97-101 (0,2)
9		A	1 HCl	65-67 (desc.) 193-194 (desc.)
10		A	1 HCl	170-172

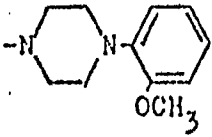
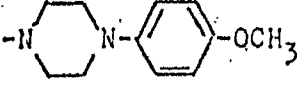
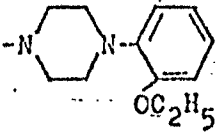
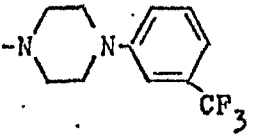
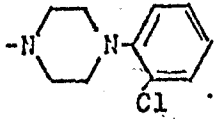
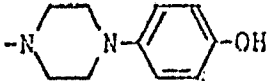
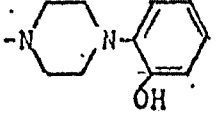
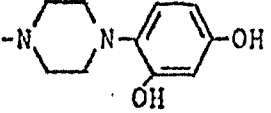
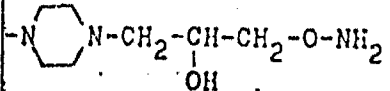
Ejem- plo	X	variante de proce- dimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
11		A	1 HCl	154-155
12		A	1 HCl	160
13		A	1 HCl	165-167
14		A	1 HCl	119-120
15		A	1 HCl	140-142
16		B	1 HCl	176
17		B	1 HCl	159-160 (desc.)
18		A	1 HCl	178-179
19		A	1 HCl	167
20		A	1 HCl	120-121

Ejem- plo	X	variante de proce- dimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
21	$-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	B	base	aceite
22	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	base	80 (0,3)
23	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	B	2 HCl	aceite
24	$-\text{NH}-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	B	2 HCl	155-157 (desc.)
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	base 2 HCl	102 (0,5) 188
26	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	B	base	aceite
27	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	B	base	145 (0,5)
28	$-\text{NH}-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	2 HCl	fuertemente higroscópico
29	$-\text{NH}-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}_6\text{H}_5$	B	2 HCl	141-142 (desc.)

Ejemplo	X	variante de procedimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
30		B	2 HCl x 1 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	fuertemente higroscópico
31		B	2 HCl	179-180 (desc.)
32		B	2 HCl	157-158 (desc.)
33		B	2 HCl	185-186 (desc.)
34		B	2 HCl	168-170 (desc.)
35		B	base	150 (0,3) Fp. 50° C
36		B	2 HCl	213-214 (desc.)

Ejem- plo	X	variante de proce- dimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
37		B	2 HCl	200 (desc.)
38		B	2 HCl	175-176 (desc.)
39		B	2 HCl	175-176 (desc.)
40		B	2 HCl	179-181 (desc.)
41		B	2 HCl	154 (desc.)
42		B	base 2 HCl	aceite
43		B	base 1 HCl	110-112 (0,2) 92
44		B	base 1 HCl	101 (0,03) 110-112
45		B	base 1 HCl	120 (0,2) 138-140

Ejem- plo	X	variante de proce- dimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
46		B	2 HCl	aceite
47		B	3 HCl	187 (desc.)
48		B	3 HCl x 1 H <sub>2</sub> O	115
49		B	3 HCl	184-185 (desc.)
50		B	fumarato 3 HCl	182-183 desde 168 (desc.)
51		B	3 HCl	166-168 (desc.)
52		B	3 HCl	178-179 (desc.)
53		B	2 HCl	152-154 (desc.)

Ejem- plo	X	variante de proce- dimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullicion (mm Hg) °C
54		B	3 HCl x 1 H <sub>2</sub> O	142 (desc.)
55		B	3 HCl	153-155 (desc.)
56		B	1 HCl	153-154 (desc.)
57		B	2 HCl	197-198
58		B	2 HCl	177-178 (desc.)
59		B	3 HCl	192-194 (desc.)
60		B	3-HCl	182-184 (desc.)
61		B	2 HCl	178-179 (desc.)
62		B	4 HCl	188-190 (desc.)


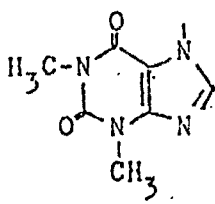

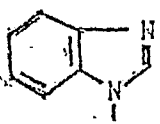
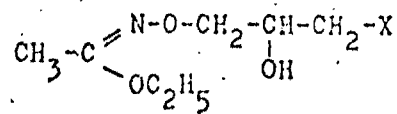
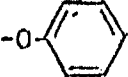
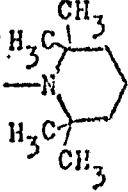
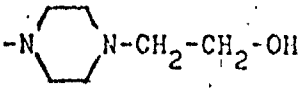
Ejemplo	X	variante de procedimiento	aislado como	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) °C
63		B	2 HCl	108-109
64		B		153-154
65		B	1 HCl ciclamato	138-140 (desc.) 122-123
66	-NHOH	B	2 HCl	desde 54 descomposición

Tabla 3: Compuestos intermedios más detalladamente caracterizados de la fórmula



X	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) en °C
-OH (VIII)	34 (0,1)
-O-  (IX)	127-129 (0,07) 41- 43
-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	66
-N $\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	98 (0,5)
-N $\begin{array}{l} \diagup \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	142-145 (0,5)
-NH-C $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-C-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	105-108 (0,2)
-N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \\ \diagdown \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \end{array}$	175-180 (0,5)
-NH-CH-C $\begin{array}{l} \text{O} \\ \text{=C} \\ \text{-OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	148-150 (0,05)

X	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) en °C
<chem>CC(N)Cc1ccccc1</chem>	167-170 (0,05)
<chem>CNc1ccccc1</chem>	148 (0,3)
<chem>COC(N)c1ccccc1</chem>	173-176 (0,08)
<chem>C(F)(F)Fc1ccc(N)cc1</chem>	138-141 (0,01)
<chem>Clc1ccc(N)cc1</chem>	175-178 (0,05)
<chem>C1CCNCC1</chem>	105 (0,5)
<chem>C1CCNCCC1</chem>	130-132 (0,5)
<chem>CN(C)C1CCN1</chem>	111-115 (0,5)
<chem>CN1CCCC1C</chem>	138 (0,3)

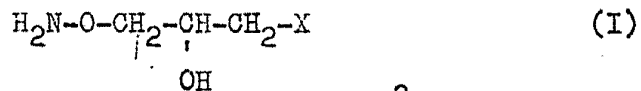
X	punto de fusión o de ebullición (mm Hg) en °C
 <p>Chemical structure of N,N-dimethylpiperazine, a six-membered ring with two nitrogen atoms and two methyl groups attached to one of the nitrogens.</p>	134-136 (0,5)
 <p>Chemical structure of N-(2-hydroxyethyl)piperazine, a six-membered ring with two nitrogen atoms, one of which is substituted with a 2-hydroxyethyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH).</p>	165 (0,2)

1

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Procedimiento para la producción de hidroxilaminas O-álquiladas de la fórmula general



10

en la cual X es  $-\text{OR}^1$ , SR o  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ , representando  $\text{R}^1$  a) hidrógeno, b) en el radical  $\text{OR}^1$ , un grupo amino, c) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o d) un radical arilo de uno o dos núcleos que eventualmente está substituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, cada vez con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, grupos nitro o ciano, siendo  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  iguales o diferentes y representando: a) hidrógeno, b) alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono que eventualmente están substituidos por hidroxilo o alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, c) aralquilo o diarilalquilo cuya parte alquilo tiene hasta 4 átomos de carbono y que están substituidos por hidroxilo y cuyos radicales arilo de uno o dos núcleos están eventualmente substituidos por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o por halógeno, d) arilo de uno o dos núcleos que eventualmente está substituido por alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, cada uno con hasta 4 átomos de car-

15

20

25

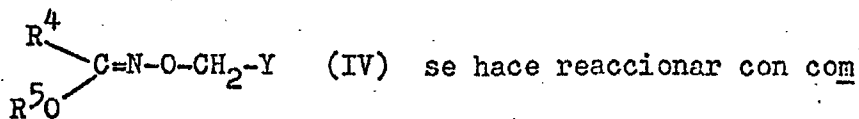
- 1 bono, o por halógeno, e) hidroxilo, si el otro radical es  
 hidrógeno, o los dos conjuntamente con el nitrógeno, f)  
 forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros que eventual-  
 mente está substituido por alquilo con 1 a 4 átomos de car-  
 5 bono y cuya sucesión C-C está eventualmente interrumpida  
 por un heteroátomo ulterior en forma de oxígeno, azufre o  
 nitrógeno, o g) forman un anillo heteroaromático de 5 --  
 miembros eventualmente agrupado con un anillo de benceno  
 o uracilo que puede contener hasta 4 átomos de nitrógeno,  
 10 y sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolera-  
 bles con sales orgánicas o inorgánicas que permiten la pre-  
 paración de sales atóxicas, caracterizado porque se liga  
 el grupo X, bajo introducción del elemento de estructura  
 -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>, con el átomo de oxígeno de la molécula de  
 15 hidroxilamina, de tal manera que, en una primera etapa, A)  
 un derivado de hidroxilamina de la fórmula general



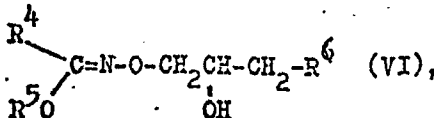
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



- 20 B) un derivado de hidroxilamina O-alquilado de la fórmula



puestos nucleófilos de la fórmula  $HR^6$  (V) a formar los  
 productos intermedios comunes de la fórmula



6

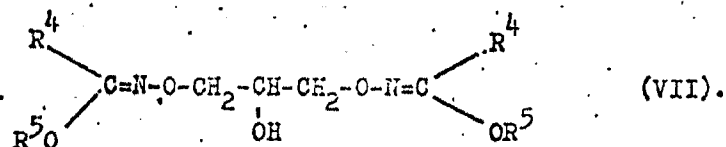


1 átomos de carbono en la parte alquilo, pudiendo los radicales arilo de uno o dos núcleos estar substituidos por halógeno; o arilo de uno o dos núcleos que eventualmente está substituido una o más veces por alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, cada uno con hasta 4 átomos de carbono, por  
 5 halógeno o por hidroxilo o un grupo 3-aminoxi-2-hidroxipropilo como substituyente.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, caracterizado por prepararse tales compuestos (I), en los cuales los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, así como el radical arilo, están substituidos en el segundo átomo de N en el anillo f) de 5 a 7 miembros hasta tres veces.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> ó 3<sup>a</sup>, caracterizado porque, según la variante de procedimiento A), se parte de ésteres alquílicos de ácido O-(2,3-epoxipropil)-benzihidroxímico o de ésteres alquílicos de ácido acethidroxímico, preferiblemente con 1 ó 2 átomos de carbono en el grupo alcoxi.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> ó 3<sup>a</sup>, caracterizado porque, según la forma de realización A o B, se conduce la reacción por vía de un producto intermedio de la fórmula



1                    6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado porque, según la forma  
de realización B), se parte de ésteres alquílicos de ácido  
O-(2,3-epoxipropil)-benzhidroxímico o de ésteres alquílicos  
5 de ácido O-(2,3-epoxipropil)-acethidroxímico, preferible-  
mente con 1 ó 2 átomos de carbono en el grupo alcoxi.

7ª.- Procedimiento para la producción de hidroxilaminas O-alquiladas.

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

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

Madrid, 23. NOV. 1977

P.A.

15

Fernando de Elvira  
Por Poder.

20

JAC.

25

15117