



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO 465.203	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 19-12-77	

A1 465.203 780946 C07D 29/508

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 26 58 762.2	(32) FECHA 24-12-76	(33) PAIS R.F.A.
---	------------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE OXIMAS O-ALQUILADAS"

(71) SOLICITANTE (ES)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (P 26 58 762.2 (A))

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6.230 Frankfurt/Main 80 República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)
Ulrich Gebert, Ernold Granzer, Heinz-Günter Greve y Werner Thorwart

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.585)

ABV./ 20 JUL. 1978

UNE A-4 MOD. 3106

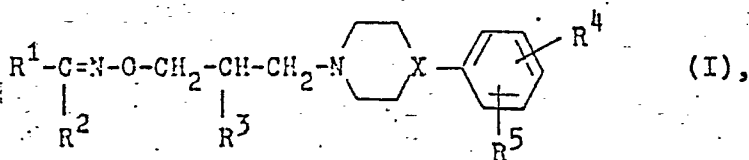
Concedida el 20 de julio de 1978 con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

1 Ya se ha tratado de llegar a compuestos farmacológicamente activos con ventajas terapéuticas por reacción de aldehydos de ácidos salicílicos con O- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)-
 5 -etil-hidroxilamina, de oximas con halogenuros de dietil-amino-, morfolino-, pirrolidino y 4-metilpiperazino-alkuilo y de O-(2,3-epoxipropil)-oximas con amoníaco, dimetilamina, dietilamina y n-propilamina, o con isopropil- y ter-butil-
 amina.

10 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que, por introducción en la cadena lateral de oximas O-propiladas de los grupos 4-fenilpiperazino o 4-fenilpiperidino, se obtienen compuestos de elevada actividad farmacológica, ocupando un puesto destacado el efecto depresor de colesterol y de triglicéridos.

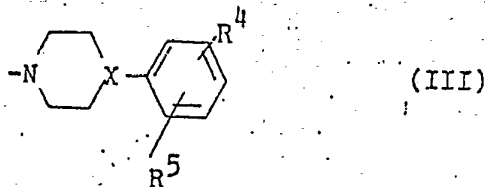
15 Es objeto de la invención un procedimiento para la producción de oximas O-alkiladas de la fórmula general



20

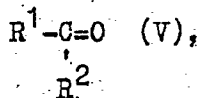
que se caracteriza porque se unen entre sí, en forma usual, compuestos que contienen el elemento de la estructura $R^1 - C =$
 (II) y compuestos que contienen la agrupación R^2

25

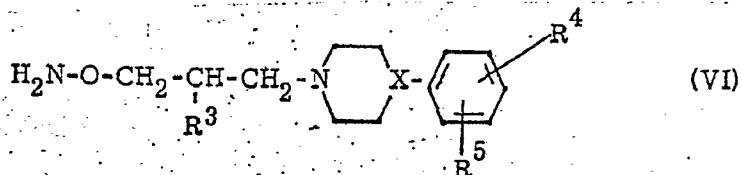


5 por introducción del miembro puente = N-O-CH₂-CH-CH₂- (IV),
R³

haciendo reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula



10 o sus derivados capaces de reaccionar, con derivados de hidroxilamina, eventualmente sustituidos en el resto fenilo, de la fórmula (VI)



o sus sales, significando en las fórmulas precedentes

20 R¹, a) un resto arilo de 1 ó 2 núcleos con hasta 10 átomos de carbono que puede estar sustituido hasta tres veces con alquilo, haloalquilo, alcoxi o dialquilamino con cada vez hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, o con halógeno, fenilo, carboxilo, ciano, nitro o hidroxilo, en cada caso solos o combinados,

25 b) un resto heteroaromático de 5 ó 6 miembros eventualmente condensado con un anillo bencénico y que con-

1 tiene, dado el caso, un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre;

5 R^2 , hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono, un resto cicloalquilo eventualmente con puentes de restos hidrocarbonados con hasta 6 átomos de carbono en el anillo y hasta 2 átomos de carbono en el puente, o un resto fenilo;

R^3 , hidrógeno o un grupo hidroxilo eventualmente acilado;

10 R^4 y R^5 , iguales o diferentes, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cada uno con hasta 3 átomos de carbono, halógeno o un grupo nitro, y

X, nitrógeno o un grupo metino,

15 y porque los productos obtenidos de la fórmula I se aíslan en forma de bases libres o se transforman, con ácidos adecuados, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables.

20 Para el caso de que R^3 represente un grupo aciloxi, ese resto acilo se deriva preferiblemente de un ácido alcanocarboxílico lineal o ramificado con hasta 6 átomos de carbono o particularmente del ácido nicotínico.

Son preferidos aquellos compuestos según la fórmula I, en la cual

R^1 , a) significa un resto fenilo eventualmente sustituido con halógeno;

25 R^2 significa hidrógeno o un resto alquilo con hasta 3 áto-

- 1 mos de carbono;
- R³ significa un grupo hidroxilo eventualmente sustituido con un resto nicotinoilo, o hidrógeno;
- R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes, y significan hidrógeno o halógeno o un grupo metilo, y
- 5 X significa nitrógeno.

Los compuestos de la fórmula I preparados según la invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, particularmente hipolipemizantes, en combinación con un efecto depresor de la uremia y de la glucemia y unida a una buena tolerabilidad, por lo cual se prestan muy especialmente para el tratamiento de la hiperlipemia.

10

Como compuestos de carbonilo de la fórmula (V), entran en consideración, por ejemplo, los aldehidos, tales como el benzaldehido y sus derivados diferentemente sustituidos, tales como 4-metil-, 4-fenil-, 4-fluor-, 2- ó 4-cloro-, 3-trifluorometil-, 4-metoxi-, 4-dimetilamino-, 4-ciano-, 3-nitro-, 4-hidroxi-3-metoxi-, 4-hidroxi-3-carboxi-benzaldehido, 1- y 2-naftaldehido, así como los aldehidos heteroaromáticos, 2-tiofenaldehido, 2-,3- ó 4-piridinaldehido, 3-cromonaldehido y 3-indolaldehido. Representan cetonas apropiadas, entre otras, la acetofenona, la 4-cloroacetofenona, la fenil-1-norbornil-cetona y las tres benzoilpiridinas isómeras de posición.

15

20

25 Todos estos compuestos de carbonilo pueden ser

1 -aplicados a la reacción no solamente como tales, sino tam-
bién en forma de sus derivados capaces de reaccionar, tales
5 como acetales o hemiacetales, mercaptales o hemimercaptales,
aminales o hemiaminales, acilales o hemiacilales. En cier-
tas circunstancias son apropiadas también como sustancias
de partida las aldiminas, otras oximas distintas a las de
la invención, las hidrazonas, las semicarbazonas, las tiose-
micarbazonas, las cianhidrinas o los compuestos de adición
de hidrosulfito.

10 Son compuestos preferidos de fórmula (VI) las:
O-propil-hidroamilaminas correspondientemente sustituidas
con restos básicos conocidas de la bibliografía o fácilmen-
te preparables según procedimientos conocidos de la biblio-
15 grafía, y las O-(2-hidroxi-propil)-hidroamilaminas descritas
en la solicitud de patente alemana correspondiente a
P 26 51 083 8, que en la posición 3 del grupo propilo lle-
van, por ejemplo los restos 4-fenil-, 4-(2,6-dimetilfenil)-
4-(2-clorofenil)- o 4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazino
o -1-piperidino.

20 Las reacciones son realizadas convenientemente en
un disolvente o agente de dispersión.

En el modo de procedimiento según la invención,
se trabaja preferiblemente con cantidades equimolares de
los componentes de la reacción en solución acuoso-alcohóli-
25 ca, pero también pueden emplearse como medio de reacción

1 otros disolventes inertes frente a los componentes de la
reacción, tales como piridina, dimetilformamida y alcoholes
(por ejemplo metanol, etanol, los diversos propanoles o bu-
5 tanoles) o mezclas de estos disolventes. Para ello los deri-
vados de hidroxilamina de la fórmula (VI) se aplican venta-
josamente en forma de sus sales por adición de ácido, tales
como hidrocloruros, hidrobromuros o sulfatos. En este caso
es recomendable agregar a la preparación de reacción un
10 agente ligador de ácidos, por ejemplo hidróxidos o carbona-
tos de metales alcalinos o alcalinotérreos o también una ba-
se orgánica, tal como trietilamina en una cantidad por lo
menos estequiométrica. La reacción de condensación se lleva
a cabo a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición
del disolvente, preferiblemente entre 50 y 100°C y particu-
15 larmente entre 50 y 80°C, pudiendo el tiempo de reacción
ser de unos pocos minutos hasta de algunas horas.

Para la transformación de los compuestos según la
invencción de la fórmula (I) que se presentan como bases, en
sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables, se
20 prestan, por ejemplo, los ácidos halogenhídricos, particu-
larmente el ácido clorhídrico, y los ácidos sulfúrico, fos-
fórico, acético, láctico, maleico, fumárico, oxálico, tartá-
rico, cítrico, glucónico, p-toluenosulfónico, metanosulfóni-
co y ciclohexilamidossulfónico.

25 Los compuestos según la invencción de la fórmula

1 (I) pueden presentarse en las formas estereoisómeras E y/o
Z, debido a la conocida isomería de las oximas. Además, si
R³ representa un grupo hidroxilo libre o acilado, tienen
5 adicionalmente un centro de quiralidad y, por consiguiente,
pueden existir en las formas ópticamente activas D y/o L.

Por lo tanto, la invención se refiere tanto a los
compuestos estereoisómeros y enantiómeros puros, como tam-
bién a sus mezclas. Para la preparación de los antípodos pu-
ros, puede, ya sea partirse, en las reacciones según la in-
10 vención, de los compuestos de partida de la fórmula (VI);
enantiómeros, o bien desdoblarse los racematos obtenidos se-
gún el método descrito, mediante procedimientos en sí cono-
cidos, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sa-
les por adición de ácido diastereómeros formadas con un áci-
15 do ópticamente activo.

Las nuevas oximas de la fórmula (I) y sus sales
fisiológicamente tolerables, gracias a sus propiedades far-
macológicas, pueden encontrar aplicación como medicamentos,
particularmente para el tratamiento de hiperlipoproteine-
20 mias, administrándose las mismas ya sea solas o bien mezcla-
das con vehículos apropiados. Por consiguiente, constituyen
también el objeto de la invención medicamentos que contie-
nen como sustancia activa por lo menos un compuesto de la
fórmula (I), eventualmente en forma de una de sus sales
25 por adición de ácido fisiológicamente tolerables. Su dosifi-

1 - cación para las personas puede estar por ejemplo entre 1 y
1.000, preferiblemente entre 1 y 200, particularmente entre
2 y 80 mg por día. Comúnmente se aplica la sustancia activa
5 con adición de diluyentes y/o cargas usuales. Pero también
es posible la administración de microcápsulas sin tal adi-
ción. Los preparados pueden ser aplicados por vía oral o pa-
renteral. Son preparaciones galénicas sólidas o líquidas
apropiadas, por ejemplo los granulados, polvos, comprimidos
10 cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o solu-
ciones inyectables, así como preparados con liberación pro-
longada de la sustancia activa. Como excipientes emplea-
dos a menudo pueden mencionarse, por ejemplo, el carbonato de
magnesio, diversos azúcares, el almidón, derivados de la ce-
lulosa, la gelatina, aceites animales y vegetales, polietil-
15 englicoles y disolventes.

Una aplicación especial de los compuestos según
la invención correspondientes a la fórmula (I), así como de
sus sales, reside en la combinación con otras sustancias ac-
20 tivas apropiadas, por ejemplo tónicos cardíacos, antidiabé-
ticos y antiuricopáticos.

Examen farmacológico y resultados

En vista de que hoy día se sostiene generalmente
que, junto con la hiperuricemia y la diabetes, los altos va-
lores en lípidos del suero, sobre todo, representan impor-
25 tantes factores de riesgo de que se originen enfermedades

arterioscleróticas, y no solamente en el ámbito referente a los vasos coronarios, aumenta constantemente el interés por compuestos con intervención multifuncional en los metabolismos alterados de los lípidos, del azúcar en la sangre y del ácido úrico.

En el caso de una toxicidad aguda extremadamente baja, las O-alkiloximas de la fórmula (I) son capaces de reducir el nivel de lípidos en el suero. A este respecto ha de juzgarse particularmente ventajoso su efecto hipoglucemiante y reductor del ácido úrico.

La actividad hipolipémica fue examinada por el ensayo standard en ratas macho con nivel normal de lípidos en el suero, sirviendo el Clofibrat (éster etílico del ácido (2-(p-clorofenoxi)-isobutírico) de sustancia de comparación. El lapso del ensayo fue de 8 días. La aplicación se efectuó una vez por día por vía oral con una sonda esofágica en dosis de 10, 3, 1, y 0,3 mg/kg. Por regla general, se tomó una muestra de sangre antes y después del tratamiento y se determinó la concentración de colesterol en el suero según el método de K. Lauber y R. Richterich (Klin. Wochenschrift 40 (1962) 1252) y la de triglicéridos según el método de M. Eggstein y F. H. Kreutz (Loc. cit. 44 (1966) 262, 267). Los valores calculados a partir de estos datos para el descenso del contenido de lípidos del suero están resumidos en la tabla 1.

TABLA 1: Efecto hipolipémico

Compuesto del ejemplo	Variación en % en el ensayo standard después de 8 aplicaciones orales de mg/kg/día					
	10		3		0,3	
	colesterol del suero	triglicéridos del suero	colesterol del suero	triglicéridos del suero	colesterol del suero	triglicéridos del suero
1	-58/ -50	-48/ -43			-34/ -28	-24/ -16
2	-43/ -43	-35/ -35	-35/ -32		-19/ -16	
4	-69/ -73	-27/ -15				
6	-47/ -36	-24/ -18	-37/ -24	-35/ -22		
12	-35/ -23	-38/ -37	-42/ -23	-39/ -31		
25	-62/ -73	-27/ -16				
27	-62/ -51	-39/ -38			-20/ -12	-30/ -22*)
30			-64/ -67	-24/ -29		
40	-67/ -66	-55/ -39				
Clofibrat	sin acción	sin acción				

*) con 1 mg/kg/día.

1 Los valores delante de la barra oblicua en las co-
lumnas de la tabla representan la variación en % del valor
posterior (valor después del tratamiento) respecto del valor
anterior (valor inicial, antes del tratamiento) del conjunto
5 de preparados, estableciéndose el valor inicial en 100%; los
valores detrás de la barra oblicua representan la variación
en % del valor posterior del grupo tratado en relación con
el valor posterior (=100%) de un grupo "placebo" ensayado si-
multáneamente.

10 Ejemplo:

La estructura de los compuestos descritos a conti-
nuación fue comprobado por análisis elemental, así como en
base a los espectros IR y ¹H-RMN.

15 1.- Hidrocioruro de O- $\sqrt{3}$ -(4-(2-clorofenil)-piperazino)-2-hi-
droxipropil-4-clorobenzaldóxima

20 Se disuelven 14,1 g (0,1 moles) de 4-clorobenzaldehi-
do en 300 ml de etanol. Después de la adición de 35,9 g (0,1
moles) de dihidrocioruro de O- $\sqrt{3}$ -(4-(2-clorofenil)-piperazi-
no)-2-hidroxipropil-4-clorobenzaldóxima en 90 ml de agua, se ins-
tala, bajo agitación, una solución de 10,6 g (0,1 moles) de
carbonato sódico en 60 ml de agua.

25 Subsiguientemente se agita durante 30 minutos a la
temperatura ambiente y durante una hora más a 60-70°C, se
elimina el alcohol por destilación bajo presión reducida, se
mezcla el residuo con éster etílico de ácido acético y se re-

1 -mueve el cloruro de sodio por lavado repetido con agua. La
fase orgánica, después de deshidratada con sulfato de sodio
y concentrada por evaporación bajo presión reducida, deja
5 un residuo del 100% de base en bruto, que para la transfor-
mación en el hidrocioruro es disuelta en éster etílico de
ácido acético, agregándose 0,1 moles de ácido clorhídrico
etanólico. Se recoge por succión el producto precipitado,
se lava después con éter y se recristaliza eventualmente en
10 etanol por adición de éter a la temperatura de ebullición
hasta enturbiamiento.

Rendimiento: 35,7 g (80,3% de la teoría); punto de fusión:
167-168°C. $C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_2$ (P.M. = 444,8).

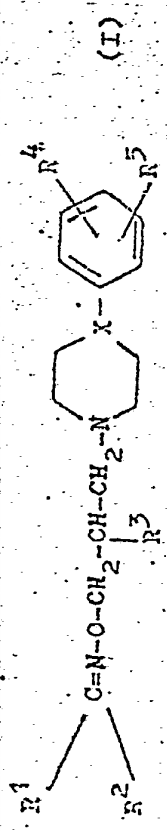
Análisis: calculado: C 54,01% H 5,44% Cl 23,91% N 9,45%
encontrado: C 54,07% H 5,56% Cl 23,71% N 9,37%

15 La estructura de los compuestos obtenidos análoga
mente al ejemplo 1, se representa en la siguiente tabla 2.

20

25

11048



Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
1		H	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	165 - 167
2		H		N	H	H	HCl	179 - 181
3		H	HO-	N	H	H	2 HCl	194 - 195 (descomposición)
4		H	H-	N	2-Cl-	H	HCl	212 - 213
5		H	HO-	OH	H	H	HCl	161 - 163

TABLA 2 (continuación)



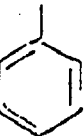
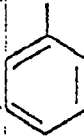
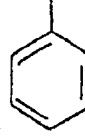
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
6		H	HO-	N	H	H	2 HCl	183 - 184
7		H	HO-	N	2-CH ₃ -	H	HCl	180 - 181
8		H	HO-	N	3-CH ₃ -	H	2 HCl	173 - 174
9		H	HO-	N	3-CH ₃ -	4-CH ₃ -	HCl	157 - 159
10		H	HO-	N	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	HCl	168 - 169

TABLA 2 (continuación)

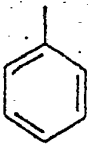
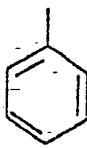
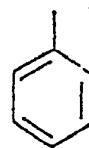
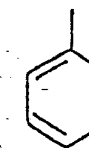
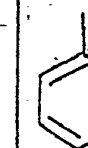
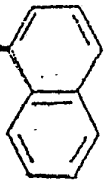

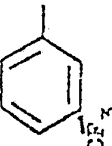

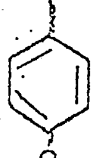
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
11		H	HO-	N	3-CF ₃ -	H	HCl	196 - 197
12		H	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	130 - 131
13		H	HO-	N	3-Cl-	H	HCl	180 - 183
14		H	HO-	N	4-Cl-	H	HCl	144 - 145
15		H	HO-	N	2-NO ₂ -	H	HCl	140 - 142

TABLA 2 (continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
16		H	HO-	N	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	HCl	165 - 167
17		H	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	160 - 162
18		H	HO-	N	H	H	2 HCl	190 - 191 (descomposición)
19		H	HO-	N	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	HCl	204 - 206
20		H	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	157 - 159



TABIA 2 (continuación)

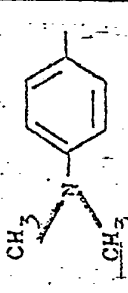

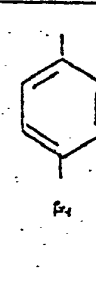
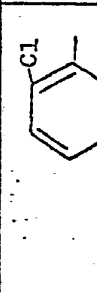
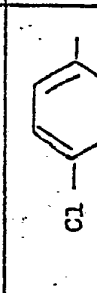




Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
21		H	HO-	N	H	H	3 HCl	135 - 137
22		H	HO-	CH	H	H	HCl	195 - 196
23		H	HO-	N	H	H	2 HCl	187 - 188
24		H	HO-	N	H	H	2 HCl	176 - 177
25		H					HCl	149 - 150

TABLA 2 (continuación)

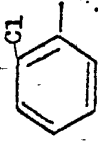

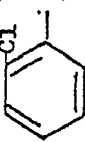
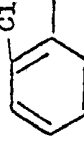


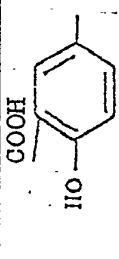
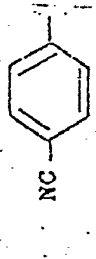
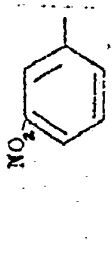
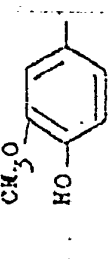
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión 90
26		H	H	N	2-Cl-	H	HCl	142 - 143
27		H	HO-	N	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	HCl	197 - 199
28		H	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	149 - 150
29		H	HO-	N	4-Cl-	H	HCl	174 - 175
30		H	HO-	N	4-Cl-	H	HCl	173 - 175

TABLA 2 (continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
31		H	HO-	N	2-CH ₃ -	6-CH ₃ -	HCl	210 - 212
32		H	HO-	N	H	H	2 HCl	205 - 206 (descomposición)
33		H	HO-	N	H	H	2 HCl	216 - 218
34		H	HO-	N	3-CF ₃ -	H	HCl	201 - 203
35		H	HO-	N	H	H	2 HCl	199 - 200

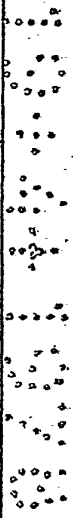


TABLA 2 (continuación)

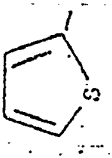
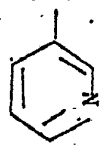
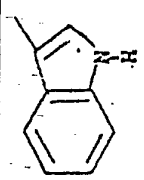
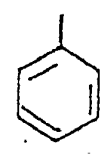
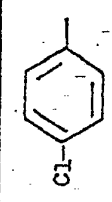
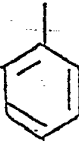







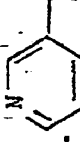

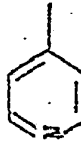
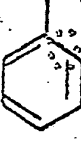
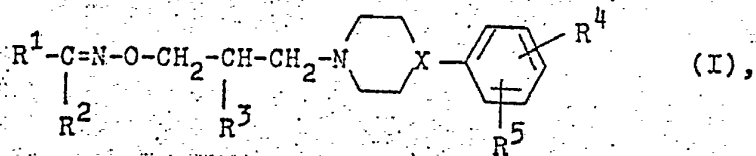
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
36		H	HO-	N	H	H	2 HCl	193 (descomposición)
37		H	HO-	N	H	H	3 HCl	216 - 217
38		H	HO-	N	H	H	2 HCl	140 - 143
39		CH ₃ -	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	160 - 162
40		CH ₃ -	HO-	N	2-Cl-	H	HCl	197 - 198

TABLA 2 (continuación)

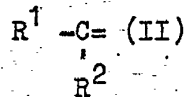
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
41			H	N	H	H	2 HCl	98 - 101
42			H	N	2-CH ₃ -	H	2 HCl	108 - 111
43			H	N	H	H	2 HCl	190 - 193
44			H	N	2-CH ₃ -	H	3 HCl	151 - 153
45			H	N	2-CH ₃ -	H	3 HCl	117 - 119
46			H	N	2-CH ₃ -	H	3 HCl	149 - 152

REIVINDICACIONES

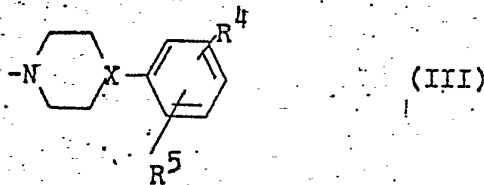
1^a.-- Procedimiento para la producción de oximas
O-alkiladas de la fórmula general



caracterizado porque se unen entre sí, en forma usual, com-
puestos que contienen el elemento de la estructura



y compuestos que contienen la agrupación



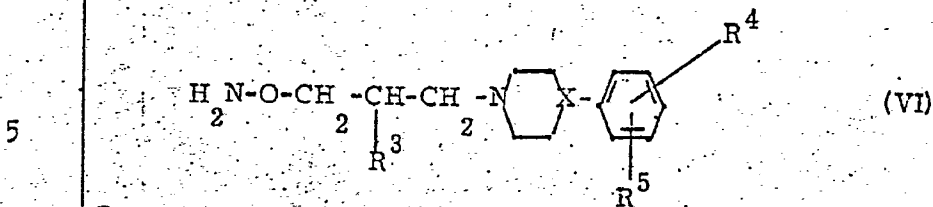
por introducción del miembro puente =N-O-CH₂-CH-CH₂- (IV),

haciendo reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula



o sus derivados, capaces de reaccionar, con derivados de hi

1. droxilamina, eventualmente sustituidos en el resto fenilo,
de la fórmula (VI)



o sus sales, representando, en las fórmulas precedentes,
 R^1 , a) un resto arilo de 1 ó 2 núcleos con hasta 10 átomos
 de carbono, que puede estar sustituido hasta tres veces con
 10 alquilo, haloalquilo, alcoxi o dialquilamino con cada vez
 hasta 4 átomos de carbono en la parte alquilo, o con halóge
 no, fenilo, carboxilo, ciano, nitro o hidroxilo, en cada ca
 so solos o combinados, o b) un resto heteroaromático de 5 ó
 6 miembros eventualmente condensado con un anillo bencénico
 15 y que contiene, dado el caso, un átomo de nitrógeno, de oxí
 geno o de azufre; R^2 , hidrógeno, un grupo alquilo con hasta
 3 átomos de carbono, un resto cicloalquilo eventualmente
 con puentes de restos hidrocarbonados con hasta 6 átomos de
 carbono en el anillo y hasta 2 átomos de carbono en el puen
 20 te o un resto fenilo; R^3 , hidrógeno o un grupo hidroxilo
 eventualmente acilado; R^4 y R^5 , iguales o diferentes, hidró
 geno, alquilo, haloalquilo, cada uno con hasta 3 átomos de
 carbono, halógeno o un grupo nitro, y X, nitrógeno o un gru
 25 po metino, y porque se aíslan los productos de fórmula I ob
 tenidos, en forma de sus bases libres o se transforman con

Rh

1 ácidos apropiados, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I, en la cual R¹, a) significa un resto fenilo eventualmente sustituido con halógeno; R² significa hidrógeno o un resto alquilo con hasta 3 átomos de carbono; R³ significa un grupo hidroxilo eventualmente sustituido con un resto nicotinoilo, o hidrógeno; R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, significan hidrógeno o halógeno o un grupo metilo, y X significará nitrógeno.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se preparan la 0- $\overline{3}$ -(4-(2-clorofenil)-o-(2,6-dimetilfenil)-piperazino)-2-hidroxiopropil-4-clorobenzaldoxima y sus sales por adición de ácido.

4ª.- Procedimiento para la producción de oximas O-alquiladas.

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

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

Madrid, 30. MAY 1978

P.A.

25 **Fernando de Elizaburu**
Per Poder.

11048

pg