



CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	465.204	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		19-12-77	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 58 938.8	24-12-76	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE O-PROPILOXIMAS SUSTITUI
DAS CON RESTOS BASICOS"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (P 26 58 938.8 (A))

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)

Ulrich Gebert, Wener Thorwart, Jaromir Komarek, Carl Cartheuser,
Kurt Pependiker y Heinz-Günther Greve.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.586)

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

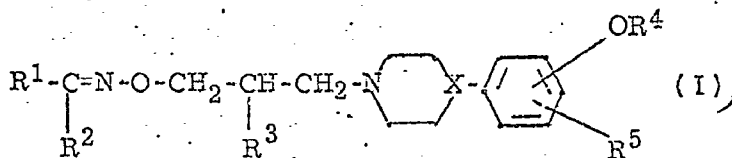
20 JUL. 1978

POOR QUALITY

5 Ya se ha tratado de llegar a compuestos farmacológicamente activos con ventajas terapéuticas por reacción de aldehidos de ácidos salicílicos con O-2-(4-morfolinil)-etil-7-hidroxilamina, de oximas con halogenuros de dietilamino-, morfolino-, pirrolidino- y 4-metilpiperazino-alquilo y de O-(2,3-epoxipropil)-oximas con amoniaco, dimetilamina, dietilamina y n-propilamina, o con isopropilamine y ter-butilamina.

10 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que, por introducción en la cadena lateral de oximas O-propiladas de los grupos 4-fenilpiperazino ó 4-fenilpiperidino con por lo menos un sustituyente oxigenado en el resto fenilo, se obtienen compuestos de elevada actividad farmacológica, ocupando un puesto destacado el efecto sobre el sistema cardiovascular terapéuticamente aprovechable.

15 Contituye el objeto de la invención un procedimiento para la producción de O-propiloximas sustituidas con restos básicos de la fórmula



25

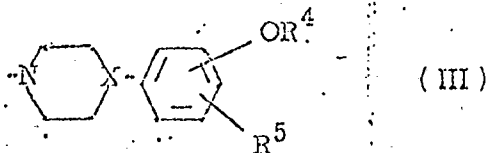
14048

que se caracteriza porque se unen entre sí compuestos que contienen el elemento de estructura $R^1-C=$ (II)

$$\begin{array}{c} | \\ R^2 \end{array}$$

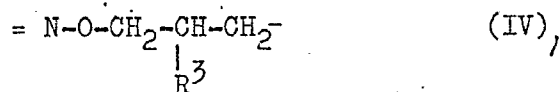
y compuestos que contienen la agrupación de la fórmula

5



10

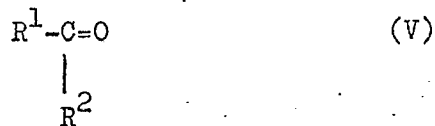
por introducción del miembro - puente



15

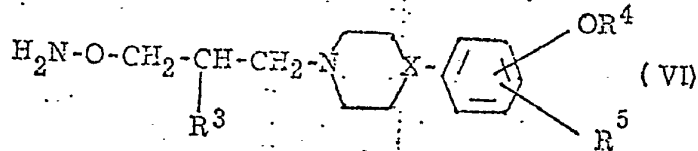
haciendo reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula

20



o sus derivados capaces de reaccionar, con derivados de hidroxilamina, sustituidos en el resto fenilo, de la fórmula

25



o sus sales;

significando en las fórmulas precedentes

R¹, a) hidrógeno o un grupo carboxilo;

b) un grupo alquilo o un grupo alquenilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono, que adicionalmente pueden llevar un grupo fenilo;

c) un grupo arilo de uno o dos núcleos que puede estar sustituido hasta tres veces con alquilo o alcoxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, benciloxi, haloalquilo con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, el grupo ciano, el grupo nitro, los grupos amino, carboxilo o hidroxilo eventualmente sustituidos con metilo y/o etilo, el resto metilendioxi o el resto 0-3-(4- < 2-metoxifenil > -1- piperazini)-2-hidroxiopropil-7-hidroxiiminometilo, en cada caso solos o combinados, o

d) un grupo heteroaromático, mono- o bicíclico, con 1 a 4 átomos de nitrógeno o un átomo de azufre o de oxígeno en el sistema anular que eventualmente puede estar sustituido hasta tres veces con alquilo

o alcoxi con hasta 2 átomos de carbono en cada caso, fenilalquilo con hasta 3 átomos de carbono en la parte alquilo, halógeno, el grupo metil- o el grupo dimetilamino, en cada caso solos o combinados, y

5 R^2 , hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono, un resto cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono o un resto fenilo, o

R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de carbono al que están ligados, un resto cicloalifático con hasta 10
10 átomos de carbono eventualmente con puentes de restos hidrocarbonados, o el resto fluoren-9-ilideno;

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

R^4 , hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono o un resto fenilo;

15 R^5 , hidrógeno, halógeno, un grupo alcoxi con hasta 2 átomos de carbono o hidroxilo, y

X, nitrógeno o un grupo metino,

y porque se aislan los productos obtenidos de la fórmula (I) ya sea en forma de bases libres, o se transforman,
20 con ácidos apropiados en sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables.

Son ácidos adecuados aquellos ácidos orgánicos o inorgánicos que permiten la elaboración de sales no tóxicas.

25 Para el caso de que R^3 , represente un grupo

5 aciloxi en los compuestos según la invención, ese resto acilo se deriva preferiblemente de un ácido alcanocarbo-xílico lineal o ramificado con hasta 6 átomos de carbono o particularmente del ácido nicotínico o del ácido benzoi-co eventualmente sustituido hasta tres veces con alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula (I) tienen valiosas propiedades farmacológicas, en especial hipoten-sivas, unidas a una buena tolerabilidad y por ello se pres-tan en forma particular para el tratamiento de la hiper-tonía.

15 Para ello se prefieren aquellos compuestos se-gún la fórmula (I), en los cuales R^2 es hidrógeno. Entre éstos, a su vez, son preferidos a menudo aquellos compues-tos, en los cuales significan R^1 , c) y d), un resto fenilo, piridilo o imidazolilo even-tualmente sustituido;

R^3 , hidrógeno o hidroxilo;

20 OR^4 , un grupo hidroxilo, metoxi o etoxi en posición 2 ó 4 del anillo de fenilo;

R^5 , hidrógeno, y

X, nitrógeno.

25 Como compuestos de carbonilo de la fórmula (V), entran en consideración, a título de ejemplo, los aldehi-dos tales como el acético, el isobutírico, el crotónico,

5 el cinámico, el ácido glioxílico, el benzaldehído y sus derivados diferentemente sustituidos, tales como 4-metil-, 2,4,6-trimetil-, 4-ter-butil-, 2-, 3- ó 4-metoxi-, 3,4- ó 2,5-dimetoxi-, 3,4,5-trimetoxi-, 4-propoxi-, 4-butoxi-, 3-trifluorometil-, 4-fluoro-, 4-cloro-, 4-bromo-, 4-ciano- 2- ó 3-nitro-, 4-dimetilamino-, 2-, 3- ó 4-hidroxi-, 4-hidroxi-3-metoxi-, 3,4-metilendioxi- y 2-bromo-4,5-metilendioxi-benzaldehído; tereftaldehído, ácido 5-formilsalicílico y α - ó β -naftaldehído; las cetonas, tales como acetofenona, 4-cloroacetofenona, benzofenona, ciclohexilfenilcetona y 4-benciloxi-propiofenona.

10

Entre otros, representan compuestos de carbonilo heteroaromáticos apropiados de la fórmula (V) las tres formil- y benzoilpiridinas isómeras de posición, el 3-indolaldehído y su 5-metoxi-derivado, el 5-cloro o el 5-dimetilamino-1,3-dimetil-4-benzoil-pirazol, el 1,3-dimetil-4-metilamino-5-benzoil-pirazol, el 1-metil- o el 1-(1-feniletíl)-imidazol-2-carbaldehído, la 8-formil-cafeína, el tiofen-2- y el cromon-3-carbaldehído.

15

20 Como cetonas cíclicas de la fórmula (V) sean mencionadas, por ejemplo, la ciclohexanona, el alcanfor, la adamantan-2-ona y la fluorenona.

Todos estos compuestos de carbonilo pueden ser aplicados a la reacción no solamente como tales, sino también en forma de sus derivados capaces de reaccionar, ta-

25

les como acetales o hemi-acetales, mercaptales o hemi-mercaptales, aminaes o hemi-aminaes, o acilales. En ciertas circunstancias son apropiadas también como sustancias de partida las aldimias, otras oximas distintas a las de la invención, las hidrazonas, las semi-carbazonas, las tio-semicarbazonas, las cianhidrinas o los compuestos de adición de hidrosulfitos.

Son compuestos preferidos de fórmula (VI) las O-propil-hidroxiilaminas correspondientemente sustituidas con restos básicos conocidas de la bibliografía o fácilmente preparables según procedimientos conocidos de la bibliografía y las O-(2-hidroxiopropil)-hidroxiilaminas descritas en la solicitud de patente correspondiente a P 26 51 083.8, que en la posición 3 del grupo propilo llevan, por ejemplo, los restos 4-(2- ó 4-hidroxiifenil)-, 4-(2,4-dihidroxiifenil)-, 4-(2-, 3- ó 4-metoxiifenil)-, 4-(2,4- ó 3,5-dimetoxiifenil)-, 4-(2-etoxiifenil)-, 4-(2-fenoxiifenil)- ó 4-(4-cloro-2-metoxiifenil)-1-piperazinilo ó 1-piperidilo.

Las reacciones son llevadas a cabo convenientemente en un disolvente o en un agente de dispersión.

En el procedimiento según la invención se trabaja preferiblemente con cantidades equimolares de los componentes de la reacción, en una solución acuoso-alcohólica, pero también pueden emplearse como medios de reacción otros disolventes inertes frente a los componentes de la

reacción, tales como piridina, dimetilformamida y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, los diversos propanoles o butanoles) o mezclas de estos disolventes. Para ello los derivados de hidroxilamina de la fórmula (VI) se aplican ventajosamente en forma de sus sales por adición de ácido, tales como los hidrocloruros, hidrobromuros o sulfatos. En este caso es recomendable agregar a la preparación de reacción un agente ligador de ácidos, por ejemplo hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, o también una base 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 particularmente 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 invención de la fórmula (I), que se presentan como bases, en sales por adición de ácido, son apropiados, por ejemplo, los ácidos halogenohídricos, particularmente el ácido clorhídrico, y los ácidos sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, maleico, fumárico, oxálico, tartárico, cítrico, glucónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico y ciclohexilamidosulfónico.

Los compuestos según la invención de la fórmula

(I) pueden presentarse en las formas estereoisómeras E y/o Z, debido a la conocida isomería de las oximas. Además, cuando R³ representa un grupo hidroxilo libre o acilado, tienen 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 también a sus mezclas. Para la preparación de los antipódos puros puede ya sea partirse, en las reacciones según la invención de los compuestos de partida de la fórmula (VI), enantiómeros, o bien desdoblarse los racematos obtenidos según la invención, mediante procedimientos en sí conocidos en los enantiómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada de las sales por adición de ácido diastereómeros formadas con un ácido ópticamente activo.

Las nuevas oximas de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente tolerables, gracias a sus propiedades farmacológicas, pueden encontrar aplicación como medicamentos, particularmente para el tratamiento de estados hipertónicos, pudiendo aplicarse los mismos solos o mezclados con excipientes apropiados. Por consiguiente, constituyen el objeto del invento también medicamentos que contienen, como sustancia activa, por lo menos un compuesto de la fórmula (I), eventualmente en forma de una de sus

sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables. Los preparados pueden ser aplicados por vía oral o por vía parenteral. La dosis para la administración oral asciende, por ejemplo en general a 1 hasta 10, preferiblemente a 3 hasta 5 mg por persona y por día. Para ello, las sustancias activas se proveen convenientemente de una adición de diluyentes y/o cargas. Pero también es posible la administración de microcápsulas sin tal adición. Son preparaciones galénicas sólidas o líquidas apropiadas, por ejemplo, los granulados, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación prolongada de la sustancia activa. Como excipientes empleados a menudo pueden mencionarse, por ejemplo el carbonato de magnesio, diversos azúcares, el almidón, derivados de la celulosa, la gelatina, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes.

Una aplicación especial de los compuestos de acuerdo con la invención correspondientes a la fórmula (I), así como de sus sales, reside en la combinación con otras sustancias activas apropiadas, por ejemplo, diuréticos, saluréticos, α - y particularmente β -simpatolíticos, tranquilizantes, agentes vasodilatadores y otros antihipertensivos.

Examen farmacológico y resultados.

Los compuestos según la invención de la fórmula (I) son eficaces tanto como hipotensivos en perros normotónicos narcotizados, como también como antihipertensivos en animales (perros, ratas) hipertensos.

1. Efecto hipotensivo.

Como animales de ensayo sirvieron perros bastardos de ambos sexos en narcosis con pentobarbital sódico (35 a 40 mg/kg i.p.), que yacían durante el ensayo sobre una mesa de operaciones calentada a 37°C y que respiraban espontáneamente por un tubo traqueal. Para contrarrestar la coagulación de la sangre recibieron, i.v., 2 mg/kg de heparina.

La administración de las sustancias de ensayo se realizó:

- a) por vía intravenosa (i.v.), en solución acuosa, a través de un catéter de cloruro de polivinilo a la vena femoralis. El tiempo de administración en todos los casos fué de 30 segundos;
- b) por vía intraduodenal (i.d.), en forma de suspensiones de carboximetilcelulosa, a través de un catéter de cloruro de polivinilo al duodeno.

Se midieron los siguientes valores cardiovasculares:

1. p = presión arterial media en mm Hg a través de un catéter de cloruro de polivinilo y mediante un registrador electrónico de presión de la casa Statham;
2. Frecuencia cardiaca $[\text{min}^{-1}]$ mediante un electrocardiograma (II a derivación de las extremidades), por recuento de los picos R;
3. dp/dt_{max} $[\text{mm Hg. seg}^{-1}]$ mediante un diferenciador.

Los resultados más importantes de los ensayos están resumidos en la tabla 1. En ella, n significa el número de los animales de ensayo.

2. Efecto antihipertensivo.

a) Ratas genéticas de alta presión.

Como animales de ensayo fueron empleadas ratas genéticas hipertensas (Wistar SH) despiertas del comercio de animales para ensayos Buckshire Corp. (Perkasie, Pennsylvania, EE.UU.). Grupos de 5 a 6 animales cada uno recibieron por la mañana durante tres días sucesivos las sustancias de ensayo por vía bucal. Las mediciones de la presión sanguínea fueron efectuadas en cada caso a las 2, 4, 6 y 24 horas de administrado el preparado, mediante micrófonos para pulsaciones piezoeléctricos, colocados en la cola de los animales, siendo transferidos los impulsos mediante un sistema amplificador a un registrador de 6 ca-

nales de la casa Hellige.

Con esto se reveló que los compuestos según la invención, a partir de dosis de 7,5 mm/kg por vía oral, tienen un fuerte efecto hipotensivo que dura más de 6 horas. La tabla 2 da cuenta de la disminución máxima de la presión sanguínea en relación con el valor de partida en el primer día de ensayo. En ella, n significa el número de los animales de ensayo.

b) Perros con alta presión renal.

El examen de la sustancia se efectuó por medio de ensayos de varios días con un grupo de perros Beagle de raza pura entrenados, despiertos ($n \geq 5$) con alta presión sanguínea renal estable (perinefritis aséptica por envoltura de ambos riñones con una hoja de hidrato de celulosa). Las mediciones de la presión sanguínea fueron efectuadas en la arteria caudal según el método usual de Riva-Rocchi. Los animales recibieron cada mañana, después de la primera medición de la presión sanguínea (valor de partida), la respectiva sustancia en ensayo en cápsulas de gelatina, por vía bucal, en la dosis indicada (dosis activa W). Se efectuaron en cada caso mediciones ulteriores de la presión sanguínea a la hora, hora y media y a las 3, 5 y 7 horas de la administración del preparado. Después de esto se administró a los animales por segunda vez la sustancia a examinar (dosis de mantenimiento E).

Los valores medios de la presión sanguínea de todos los animales con relación al valor de partida para los mismos intervalos de los ensayos fueron examinados en cuanto a la significancia p (= probabilidad de errores), con ayuda del test t según Student. Los resultados están resumidos en la tabla 3.

En comparación con el antihipertensivo Prazosin (hidrocloruro de \angle 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furoil)-piperazina) que se encuentra en el mercado y cuya acción hipotensiva está acompañada por taquicardia indeseada, los compuestos según la invención producen por lo general bradicardia y así alivian el corazón. La reacción presórica producida por catecolaminas exógenamente administradas sólo es moderadamente inhibida por estos compuestos, mientras que el preparado de comparación provoca un bloqueo total de los α -receptores que se manifiestan en una inversión de la reacción a la adrenalina.

En concordancia con esto, los compuestos de la fórmula (I) muestran tan solo un escaso efecto α -simpático en la vesícula seminal aislada del cobayo, mientras que el Prazosin muestra un efecto fuerte, comparable al de la fentolamina.

Otra ventaja en relación al preparado de comparación Prazosin reside en que, en el caso de los compuestos según la invención, se trata de antihipertensivos con

un mecanismo de actividad preferiblemente central.

Ejemplo

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

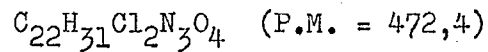
10 1. Dihidrocloruro de 0-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-2-hidroxi-propil]-3-metoxi-benzaldoxima (ver fórmula de estructura en la tabla 4).

15 Se disuelven 20,4 g (0,15 moles) de 3-metoxiben-zaldehído en 400 ml de etanol. Después de la adición de 61,3 g (0,15 moles) de monohidrato de trihidrocloruro de 0-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-2-hidroxi-propil]-hidroxilamina en 150 ml de agua, se instila, bajo agitación continuada a la temperatura ambiente una solución de 23,9 g (0,225 moles) de carbonato de sodio en 125 ml de agua. Subsiguientemente se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente y durante 1 hora a 60-70°C; 20 entonces se elimina el etanol por destilación bajo presión reducida, se mezcla el residuo con éster etílico de ácido acético y se remueve el cloruro de sodio por repetidos lavados con agua. La fase orgánica, después de secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación bajo presión reducida, deja un 100% de la base en bruto que, para 25

su transformación en el dihidrocloruro, se disuelve en éster etílico de ácido acético seco agregándosele gota a gota, agitando y enfriando, 0,3 moles de ácido clorhídrico etanólico. Se recoge por succión el producto precipitado, se lava con éter dietílico y se recristaliza eventualmente en etanol por adición de éter dietílico a la temperatura de ebullición hasta enturbiamiento.

Rendimiento: 61,5 (86,8% de la teoría); punto de fusión: 171-173°C.

10



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

Encontrado: C 55,88% H 6,62% Cl 15,09% N 8,99%

15

Análogamente se pueden preparar también los demás compuestos de acuerdo con el procedimiento según la invención citados en la tabla 4.

Tabla 1: Efecto hipotensivo.

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg	forma de aplicación	n	variación máxima de la presión sanguínea arterial media en %	tiempo hasta alcanzar el valor inicial en minutos
1	0,3	i.v.	3	- 12	10
	1		4	- 18	> 48
	3		5	- 38	99
	6		2	- 47	> 70
	3	i.d.	3	- 22	> 113
	5		3	- 38	> 120
2	0,3	i.v.	5	- 15	50
	1		7	- 27	> 77
	3		6	- 39	> 101
	10	i.d.	2	- 22	210
20	1		- 40	> 300	
3	3	i.v.	2	- 29	90
	6		2	- 33	> 90
	20	i.d.	2	- 31	> 180
4	1	i.v.	5	- 18	61
	3		6	- 29	> 85
	6		2	- 34	> 75
	20	i.d.	5	- 20	> 236
5	3	i.v.	2	- 44	95
	6		2	- 39	> 60
	20	i.d.	5	- 24	> 64
13	1	i.v.	4	- 23	37
	6		3	- 31	62
	10		1	- 45	60
	5	i.d.	7	- 15	68
	10		5	- 22	> 108
	15		2	- 40	> 120

Tabla 1: Efecto hipotensivo. (continuación)

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg	forma de aplicación	n	variación máxima de la presión sanguínea arterial media en %	tiempo hasta alcanzar el valor inicial en minutos
19	3	i.v.	2	- 24	28
	6		2	- 43	58
	20	i.d.	3	- 23	> 177
30	3	i.v.	2	- 39	75
	6		2	- 48	70
	20	i.d.	2	- 28	115
36	1	i.v.	4	- 31	66
	3		8	- 37	100
	6		2	- 41	100
	10	i.d.	3	- 33	178
39	3	i.v.	2	- 45	> 58
	20	i.d.	2	- 31	> 155
56	3	i.v.	1	- 38	25
	6		1	- 54	> 30
	10	i.d.	1	- 34	> 155
	20		2	- 47	> 90
58	3	i.v.	2	- 58	> 107
	3	i.d.	2	- 9	> 53
	10		1	- 46	> 340
62	3	i.v.	2	- 41	> 185
	6		1	- 52	> 100
	10	i.d.	2	- 34	280
69	3	i.v.	2	- 45	> 83
	6		1	- 43	62
	20	i.d.	1	- 42	> 300

Tabla 1: // Efecto hipotensivo. (continuación)

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg	forma de aplicación	n	variación máxima de la presión sanguínea arterial media en %	tiempo hasta alcanzar el valor inicial en minutos
75	3	i.v.	2	- 34	> 75
	10	i.d.	2	- 37	> 235
	20		3	- 44	> 313
88	0,3	i.v.	2	- 30	20
	3		2	- 39	65
	6		2	- 45	95
	1	i.d.	1	- 24	80
	3		5	- 26	> 160
	6		3	- 30	> 82
	20		2	- 37	> 150
93	3	i.v.	2	- 32	90
	20	i.d.	4	- 22	> 170

Tabla 2: Efecto antihipertensivo (ratas con alta presión sanguínea)

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg p.o.	n	variación máxima de la presión sanguínea sistólica en %
1	7,5	6	- 15
	15	5	- 26
	30	6	- 26
2	15	6	- 21
	30	6	- 33
5	60	6	- 23
13	7,5	6	- 15
	15	6	- 19
	30	6	- 24
	60	6	- 37
19	60	6	- 19
30	15	5	- 17
	30	5	- 24
	60	6	- 34
	100	5	- 39
36	15	6	- 25
	30	6	- 21
	60	5	- 27
	100	5	- 52
62	30	6	- 26
	60	6	- 35
69	15	6	- 15
	30	6	- 28
	60	6	- 33
75	7,5	6	- 26
	15	6	- 23
	30	5	- 34
88	7,5	6	- 19

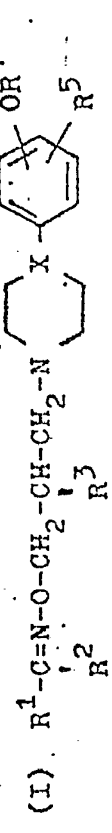
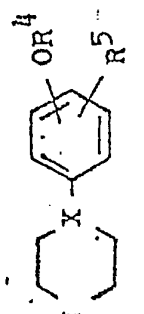
Tabla 3: Efecto antihipertensivo (perros con alta presión sanguínea)

Compuesto del ejemplo	dosis en mg/kg p.o.		n	d ^o)	variación máxima de la presión sanguínea sistólica en % (día del ensayo)	significancia p	duración del efecto en horas
	W	E					
1	10	10	5	5	- 30(2.)	< 0,01	~ 5
	20	20	7	5	- 33(3.)	< 0,01	≧ 5
2	50	50	6	3	-15 (3.)	< 0,01	> 5
13	20	20	6	5	-25 (3.)	< 0,01	≧ 5
62	50	25	5	5	- 10	> 0,05 (no significativo)	~ 3
75	5	5	5	5	-25 (2.)	> 0,05 (no significativo)	~ 5
88	10	10	6	5	-22 (3.)	< 0,05	> 5

o) d= duración del ensayo en días
n= número de los animales de ensayo

POOR QUALITY

Tabla 4 Ejemplo según la fórmula (I)






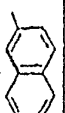


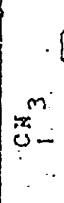


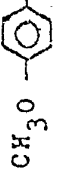


Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
1		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	171-173
2		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	1HCl Oxalato Ciclamato	163-164 143-144 90-91
3		H	OH	CH	2-CH ₃ O-	H	1HCl	155-157
4		H	H	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	188-189
5		H		N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	188-189
6	CH ₃	H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	216-217 con descomposición
7	(CH ₃) ₂ CH-	H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	172-174 con descomposición
8	(CH ₃) ₂ CH-	H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	158 con descomposición
9	(CH ₃) ₂ CH-	H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	127-128 con descomposición
10	HOOC-	H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl 1HCl	164-165 150 con descomposición

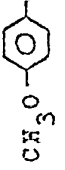


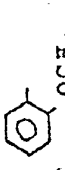

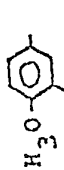

Continuación Tabla 4

Ejem- plo.	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C.
11	<chem>CH3-CH=CH-</chem>	H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	143-145 con descomposición
12	<chem>c1ccc(cc1)C=C-</chem>	H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	164-165 con descomposición
13	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	221-223 con descomposición
14	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	223-225 con descomposición
15	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	2-HO-	4-HO-	2HCl	221-222
16	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	3-CH ₃ O-	H	1HCl	196-197
17	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	4-CH ₃ O-	H	1HCl	171-173
18	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	2-CH ₃ O-	4-Cl-	2HCl	185-186
19	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	2-CH ₃ O-	4-CH ₃ O-	2HCl	198-199
20	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	3-CH ₃ O-	5-CH ₃ O-	1HCl	167-170
21	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	OH	N	2- <chem>c1ccc(cc1)O-</chem>	H	2HCl	165-166
22	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	(CH ₃) ₃ C-C(=O)-O-	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	197-198
23	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	H	<chem>CC(=O)c1cc(OC)c(OC)c1</chem>	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	152-153
24	<chem>c1ccc(cc1)</chem>	CH ₃	OH	N	2-CH ₃ O-	H	1HCl	150-152

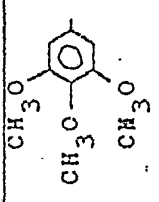
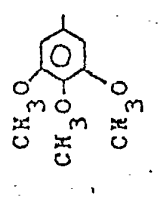
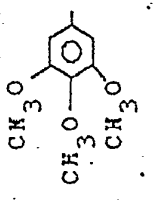
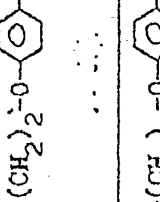
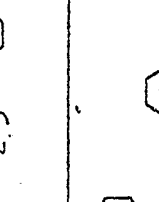
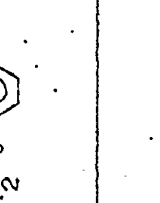
Continuación Tabla 4

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
25			OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	154-155 con descomposición
26			OH	N	2-CH ₃ O-	H	1HCl	201-202
27		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	192-194
28		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	200-202
29		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	176-177
30		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	181 con descomposición
31		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	171-173
32		H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	190-192 con descomposición
33		H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	183-185 con descomposición
34		H	OH	N	2-HO-	H	Base 2HCl	115-117 185-187 con descomposición

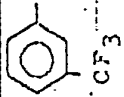
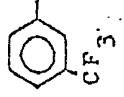
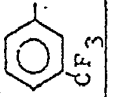




Continuación Tabla - 4

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
35		H	OH	N	4-HO-	H	Base 2HCl	128-130 208-209 con descomposición
36		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl 1HCl Tosilato	185-186 con descomposición 194-195 con descomposición ~60
37		H	OH	N	4-CH ₃ -	H	Base 2HCl	65-67 176-178
38		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl	168-170
39		H	OH	N	2-C ₂ H ₅ -	H	2HCl	163-164 con descomposición
40		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl	153-155 con descomposición
41		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl	182-184 con descomposición


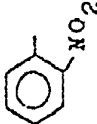
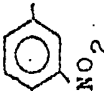
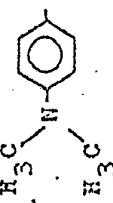
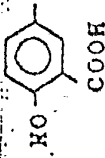


Continuación Tabla 4

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
42		H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	202-203
43		H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	202-204
44		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	Base 1HCl	93-95 234-236 con descomposición
45		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	148-150
46		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	145-147
47		CH ₃ -CH ₂ -	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	107-110



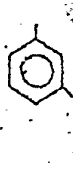


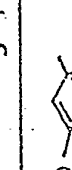

Continuación Tabla 4

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
48		H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	201-203 con descomposición
49		H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	204-206 con descomposición
50		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl	192-194
51		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl	170-172
52		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	1HCl	197
53		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	2HCl	195-197 con descomposición
54		CH ₃	OH	N	2-CH ₃ -	H	1HCl	177-178

Continuación Tabla 4

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
55		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	176-178
56		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	175 con descomposición
57		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	157-158
58		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl	175 con descomposición
59		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	1HCl	205-206
60		H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	203-205 con descomposición
61		H	OH	N	4-HO-	H	Base 2HCl	185-185 210-211 con descomposición

Continuación Tabla 4

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C.
62		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl 1HCl	185-187 173-175
63		H	OH	N	2-C ₂ H ₅ O-	H	2HCl	191-193
64		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	175-177 con descomposición
65		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	193-195 con descomposición
66		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	143-145 con descomposición
67		H	OH	N	2-HO-	H	2HCl	208-209 con descomposición
68		H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	215-216 con descomposición

Continuación Tabla. 4.

Ejempl. pío.	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado en mg	punto de fusión °C
69		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	188-190 con descomposición
70		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	202-204
71		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	4HCl	192-195 con descomposición
72		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl x 1H ₂ O 1HCl	178 con descomposición 169-170 con descomposición
73		H	OH	N	2-HO-	H	3HCl	215-217 con descomposición

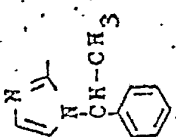
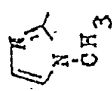
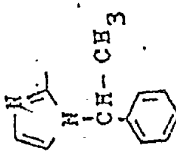
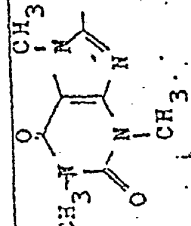
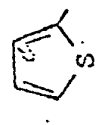
Continuación Tabla 4.

Ejem- plo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ -O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
74		H	OH	N	4-HO-	H	Base 3HCl	185-186 225-226 con descomposición
75		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl x 1H ₂ O 2HCl 1HCl	174 con descomposición. 198-199 con descomposición 110-112
76		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl x 1H ₂ O	165 con descomposición.
77			OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl	155-158 con descomposición
78			OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl	150-153
79			OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl	142-145
80		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	170-172

Continuación Tabla 4

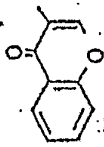
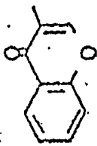
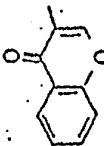

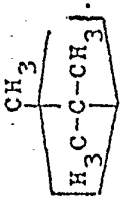
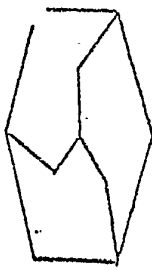
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	aislado como	punto de fusión, °C
81		H	OH	N	2-CH ₃ -	H	1HCl	160-162 con descomposición
82			OH	N	2-CH ₃ -	H	3HCl	146-148
83			OH	N	2-CH ₃ -	H	3HCl	175-177
84			OH	N	2-CH ₃ -	H	3HCl	157-160
85		H	OH	N	2-HO-	H	3HCl	desde 152 con descomposición

Continuación Tabla 4


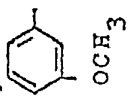
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴	R ⁵	Estado	punto de fusión °C
86		H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	desde 195 con descomposición
87		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl	208-210 con descomposición
88		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	3HCl	193-195 con descomposición
89		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	224-226
90		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	166-168

POOR
QUALITY

Continuación Tabla 4

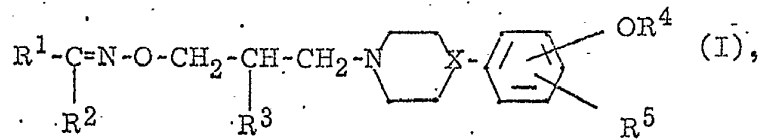
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
91		H	OH	N	2-HO-	H	Base 2HCl	147-148 218-220 con descomposición
92		H	OH	N	4-HO-	H	2HCl	207-209
93		H	OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	176-178
94			OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	110-112 con descomposición
95			OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	176-178
96			OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	186-188

Continuación Tabla 4

Ejem- plo 1	R ¹	R ²	R ³	X	R ⁴ O-	R ⁵	aislado como	punto de fusión °C
97			OH	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	180-183 con descomposición
98		H	H	N	2-CH ₃ O-	H	2HCl	169-171

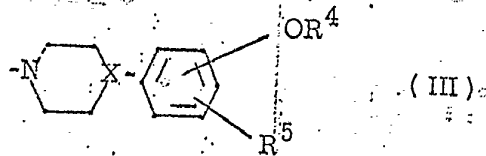
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la producción de O-propil-oximas sustituidas con restos básicos, de la fórmula

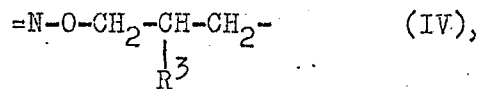


10
 caracterizado porque se unen entre sí compuestos que contienen el elemento de estructura $\text{R}^1-\underset{\text{R}^2}{\text{C}}=\text{N}$ (II)

15
 y compuestos que contienen la agrupación de la fórmula

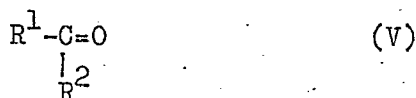


por introducción del miembro - puente



pey

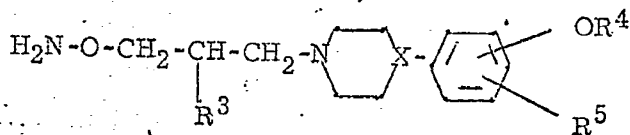
haciendo reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula



5

o sus derivados capaces de reaccionar, con derivados de hidroxilamina sustituidos en el resto fenilo de la fórmula

10



15

(VI)

o sus sales, significando en las fórmulas anteriores R^1 , - a) hidrógeno o un grupo carboxilo; b) un grupo alquilo o un grupo alquenilo, cada uno con hasta 6 átomos de carbono que adicionalmente pueden llevar un grupo fenilo; c) un grupo arilo de uno o dos núcleos que puede estar sustituido hasta tres veces con alquilo o alcoxi cada uno con hasta 6 átomos de carbono, benciloxi, haloalquilo con hasta 2 átomos de carbono, halógeno, el grupo ciano, el grupo nitro, los grupos amino, carboxilo o hidroxilo eventualmente sustituidos con metilo y/o etilo,

25

el resto metilendioxi o el resto 0- \int 3-(4- < 2-metoxife-
nil > -1-piperazinil)-2-hidroxiopropil \int -hidroxiiminometilo,
en cada caso solos o combinados; d) un grupo heteroaromá-
tico, mono- o bicíclico, con 1 a 4 átomos de nitrógeno
5 o un átomo de azufre o de oxígeno en el sistema anular,
que eventualmente, puede estar sustituido hasta tres ve-
ces con alquilo o alcoxi con hasta 2 átomos de carbono,
en cada caso, fenilalquilo con hasta 3 átomos de carbono
en la parte alquilo, halógeno, el grupo metilo o el gru-
10 po dimetilamino, en cada caso solos o combinados, y R²,
hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos de carbono,
un resto cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono o un
resto fenilo, o R¹ y R², conjuntamente con el átomo de
carbono al que están ligados, un resto cicloalifático con
15 hasta 10 átomos de carbono eventualmente con puentes de
restos hidrocarbonados, o el resto fluoren-9-ilideno;
R³, hidrógeno o un grupo hidroxilo eventualmente acila-
do; R⁴, hidrógeno, un grupo alquilo con hasta 3 átomos
de carbono o un resto fenilo; R⁵, hidrógeno, halógeno,
20 un grupo alcoxi con hasta 2 átomos de carbono o hidroxilo,
y X, un átomo de nitrógeno o un grupo metino, y porque
se aislan los productos de la fórmula I obtenidos, en
forma de bases libres o se transforman con ácidos apropia-
dos en sus sales por adición de ácido fisiológicamente
25 tolerables.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan 0-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-2-hidroxiopropil]-7-benzaldoxima y -3-metoxibenzaldoxima o 0-[3-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)-2-hidroxiopropil]-7-3-piridilaldoxima y sus sales por adición de ácido.

3ª.- Procedimiento para la producción de 0-propiloximas sustituidas con restos básicos.

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

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 04. MAY 1978

P.A.

Fernando de Elizacua
Por Poder.

14048/GM.

pe