

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

19	ES	11	NÚMERO	430294	10	A2
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	7.5.79		

CERTIFICADO DE ADICION

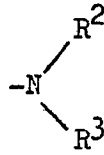
30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 28 20 013.7	8.5.78	Rep.Fed.A1.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07C 83/04, C07D 295/08, 295/12	463.803
54 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 463.803", presentada el 3 de Noviembre de 1977, por: "procedimiento para la producción de hidroxilaminas o-alkiladas"		
71 SOLICITANTE (ES)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Ulrich Gebert y Werner Thorwart		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 71.443)

En la patente española 463 803 está reivindicado un procedimiento para la preparación de nuevas hidroxilaminas alcoholadas en O de la fórmula $H_2N-O-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-X$ (I),

5

en que

X significa $-OR^1, -SR^1$ o



R^1 significa

10

- a) hidrógeno,
- b) en el radical OR^1 un grupo amino,
- c) alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, o
- d) un radical arilo con uno o dos núcleos, que eventualmente está sustituido hasta tres veces con halógeno, alcoholo, alcoxi, halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, grupos nitro o ciano,

15

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan

20

- a) hidrógeno,
- b) alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalcoholo con 3 a 7 átomos de carbono, que eventualmente están sustituidos con hidroxilo o alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- c) aralcoholo o diarilalcoholo, cuya parte alcoholo tiene hasta 4 átomos de carbono y even

25

tualmente está sustituida con hidroxilo, y cuyos radicales arilo de uno o dos núcleos están sustituidos eventualmente hasta tres veces con uno de los radicales alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o con halógeno,

5

d) arilo, que eventualmente está sustituido hasta tres veces con alcoholo, alcoxi, halogenoalcoholo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o con halógeno, y que contiene hasta 10 átomos de carbono en la parte arilo,

10

e) hidroxilo, si el otro radical es hidrógeno, o los dos conjuntamente con el nitrógeno significan

f) un anillo saturado de 5 a 7 miembros, que eventualmente está sustituido hasta cuatro veces con alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, y cuya secuencia C-C está interrumpida eventualmente por otro heteroátomo en forma de oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo llevar el último como sustituyentes, en lugar del átomo de hidrógeno, también alcoholo o hidroxialcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, aralcoholo o diarilalcoholo con en cada caso hasta 4 átomos de carbono en la parte alcoholo, pudiendo estar sustituidos con ha-

15

20

25

lógene los radicales arilo de uno o dos núcleos,
o arilo, que eventualmente está sustituido una
o varias veces con alcoholo, alcoxi, haloge-
noalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de
carbono, halógeno o hidroxilo, o un grupo 3-
aminooxi-2-hidroxipropilo, o

g) un anillo heteroaromático de 5 miembros, even-
tualmente condensado con un anillo de benceno
o de uracilo, que puede contener hasta 4 áto-
mos de nitrógeno.

En ella está descrito además un procedimiento para la pre-
paración de las sales por adición de ácido de estas bases,
fisiológicamente compatibles, con los ácidos orgánicos o
inorgánicos que permiten la preparación de sales no tóxi-
cas.

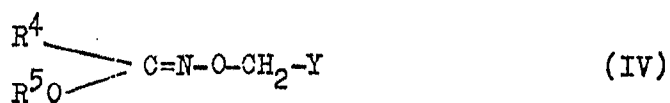
En el procedimiento se procede uniendo el grupo
X, con inserción del elemento estructural $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$,
con el átomo de oxígeno de la molécula de hidroxilamina,
haciéndose reaccionar en una primera etapa,

A) un derivado de hidroxilamina de la fórmula general

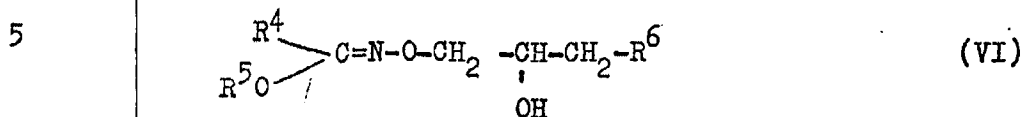


con un compuesto de la fórmula general $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{R}^6$ (III), o

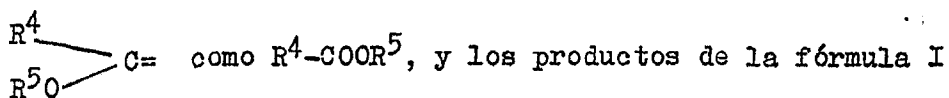
B) un derivado de hidroxilamina alcoholado en O de la fór-
mula



con compuestos nucleófilos de la fórmula HR^6 (V) para formar los productos intermedios comunes de la fórmula



a partir de éstos se separan por hidrólisis los grupos



10

se aíslan en forma de las bases libres, o se transforman con ácidos adecuados en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, representando en las fórmulas anteriores

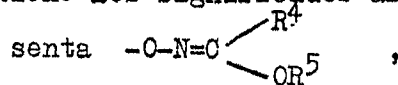
15

R^4 alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, o arilo eventualmente sustituido con alcoholo o alcoxi en cada caso con hasta 2 átomos de carbono, o con halógeno, y

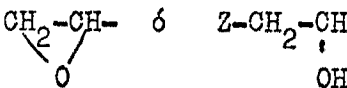
R^5 alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono,

20

R^6 tiene los significados antes indicados para X o representa



Y significa los grupos CH_2-CH- ó $Z-CH_2-CH-$ y



25

Z significa halógeno, de preferencia cloro o bromo, o una agrupación reactiva éster de ácido sulfónico.

La síntesis de estas O-alcoholhidroxilaminas polifuncionales, farmacológicamente activas, se lograba también por unión de la agrupación farmacófora 2-hidroxi-propilo, sustituida funcionalmente en posición 3, con el átomo de oxígeno de la molécula de hidroxilamina. En este caso se partió por consiguiente de ésteres alcohólicos de ácido hidroxímico o de ésteres alcohólicos de los ácidos O-(2,3-epoxipropil)-hidroxímico o O-(3-halógeno-2-hidroxi-propil)-hidroxímico, como derivados de hidroxilamina protegidos en N. Este procedimiento se ha acreditado muy bien.

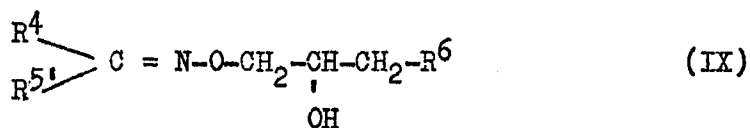
En otra forma de realización del procedimiento según la patente principal se ha encontrado ahora que también aldoximas y cetoximas garantizan una protección reversible de la función amino. Este modo de trabajo se realiza a través de compuestos en los que R^5O está reemplazado por $R^{5'}$, y un átomo de carbono de $R^{5'}$ está unido directamente al átomo de carbono de la agrupación $R^4-C=N-O$.

El objeto del invento es por lo tanto un procedimiento para la preparación de las hidroxilaminas alcoholadas en O de la fórmula general (I) antes citada, en que X, R^1 , R^2 , y R^3 tienen los significados antes mencionados, y en que el grupo X, con inserción del elemento estructural $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, se une con el átomo de oxígeno de la molécula de hidroxilamina, según la patente española 463 803, que está caracterizado porque en una primera etapa, se hace

reaccionar un derivado de hidroxilamina de la fórmula



con un compuesto de la fórmula U-R⁶ (VIII) para formar los
5 productos intermedios comunes de la fórmula

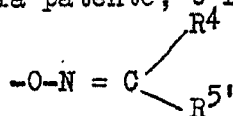


a partir de éstos se separan por hidrólisis los grupos pro-
10 tectores R⁴-C(=O)-R^{5'} como R⁴-C(=O)-R^{5'}, y los productos de la

fórmula (I) se aíslan en forma de las bases libres, o se
transforman en sus sales por adición de ácido fisiológica-
mente compatibles, significando en las fórmulas anteriores
15 R⁴ alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, o arilo eventual-
mente sustituido hasta tres veces con alcoholo o alcoxi
en cada caso con hasta 2 átomos de carbono, o con haló-
geno, y

R^{5'} hidrógeno, alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, o ari-
lo eventualmente sustituido hasta tres veces con alcoholo
20 lo o alcoxi en cada caso con hasta 2 átomos de carbono,
o por halógeno,

R⁶ tiene los significados antes indicados para X en rela-
ción con la patente, o representa el radical



T significa hidrógeno, si U tiene otro significado distinto de hidrógeno, o el grupo $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ o $\text{Z}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$

5 U significa hidrógeno, si T tiene un significado distinto de hidrógeno, o el grupo $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ o $\text{Z}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$

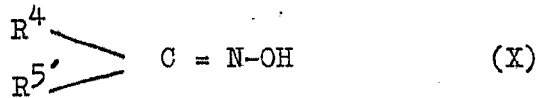
Z significa halógeno, de preferencia cloro o bromo, o una agrupación reactiva de éster de ácido sulfónico, siendo en cada caso T o U hidrógeno.

10 En las definiciones precedentes los radicales alcohilo R^1 a R^5 pueden ser en cada caso de cadena recta o ramificada, y los radicales arilo R^1 , R^2 y R^3 , así como el sustituyente arilo junto al segundo átomo de nitrógeno en el anillo saturado - N - R^2 según el significado

15 R^3 f), pueden estar en cada caso sustituidos una o varias veces, por ejemplo hasta tres veces.

Todos los radicales halogenoalcohilo antes citados tienen preferentemente 1 a 2 átomos de carbono.

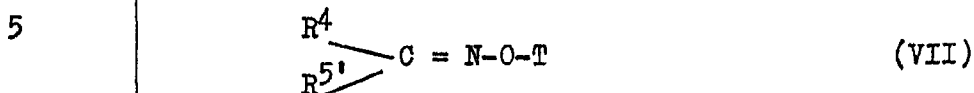
20 Una forma de realización de la invención (a) prevé que en una primera etapa se hace reaccionar un derivado de hidroxilamina de la fórmula general



25 con un compuesto de la fórmula U-R^6 (VIII), teniendo R^4 , R^5 y U los significados anteriores, pero no siendo U hi-

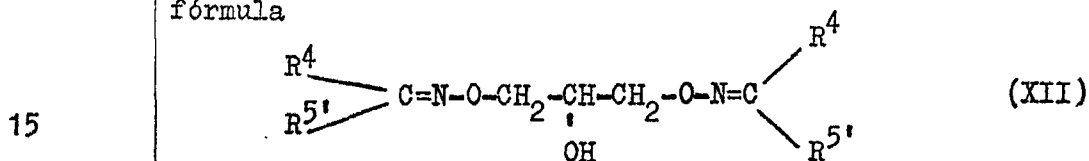
drógeno.

Según otra forma de realización (B) de la invención, en una primera etapa se hace reaccionar un derivado de hidroxilamina alcoholado en O de la fórmula



con compuestos nucleófilos de la fórmula $H-R^6$ (XI), teniendo R^4 , $R^{5'}$ y T los significados anteriores, pero no siendo T hidrógeno.

10 La síntesis del compuesto según la fórmula (I), en que X representa el grupo $-O-NH_2$, se realiza a través del producto intermedio protegido por ambos lados, de la fórmula



puesto que en este caso especial, tienen que emplearse como sustancias de partida (VIII) ó (XI) derivados de hidroxilamina protegidos en N del grupo $-O-N=CR^6$ para R^6 .

20

Compuestos preferidos de la fórmula (VII) son aldoximas y cetoximas fácilmente obtenibles por preparación, tales como por ejemplo benzaldoxima o acetoxima.

25 Como compuestos de partida de la fórmula (VIII), en que U no es hidrógeno, entran en consideración preferen

temente derivados 2,3-epoxipropílicos, que en su mayor parte son conocidos de la bibliografía o fácilmente preparables por procedimientos conocidos de la bibliografía, por ejemplo a partir de epihalogenohidrinas, en especial epiclorhidrina, y de compuestos nucleófilos de la fórmula (XI), en presencia de agentes básicos. Los 2-propanoles $Z-CH_2-CH(OH)-CH_2-R^6$, asimismo adecuados como compuestos de partida, se pueden preparar en principio por el mismo modo, pero con exclusión de agentes de condensación básicos, a partir de epóxidos tales como epiclorhidrina, epibromhidrina, y bencenosulfonato, toluenosulfonato, 4-bromobenzenosulfonato o metanosulfonato de 2,3-epoxipropilo.

Compuestos adecuados de la fórmula (VII), en que T no es hidrógeno, son ante todo las O-(2,3-epoxipropil)-oximas conocidas de la bibliografía, tales como O-(2,3-epoxipropil)-acetaldoxima, O-(2,3-epoxipropil)-benzaldoxima o O-(2,3-epoxipropil)-acetonoxima, que según la variante B de procedimiento se pueden hacer reaccionar con alcoholes, tioles, fenoles, tiofenoles, aminas o heterociclos nitrogenados aromáticos de cinco miembros de la fórmula (XI).

Entre las aminas utilizables correspondientes a la fórmula (XI) entran en consideración como compuestos cíclicos saturados, preferentemente pirrolidina, 2,5-dimetilpirrolidina, piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, 2,2,6-

tetrametilpiperidina, hexametenimina, morfolina, tiamorfolina, y la piperazina eventualmente sustituida en posición 4. Adecuados heterociclos nitrogenados de cinco miembros, aromáticos, eventualmente condensados, estan representados por pirrol, indol, pirazol, indazol, imidazol, bencimidazol, triazol, benzotriazol, tetrazol, carbazol y xantinas, tales como teofilina.

Las reacciones de alcoholación según las variantes A y B de procedimiento se llevan a cabo convenientemente en un disolvente o agente de reparto inerte frente a los participantes en la reacción, a temperaturas entre 0 y 200°C, de preferencia entre 50°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado en cada caso, en presencia de agentes básicos (por ejemplo hidróxidos, carbonatos, hidruros o alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, o bases orgánicas, tales como trietilamina, piridina, picolina y quinoleína), o con empleo de las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos preparadas por separado a partir de las oximas según la fórmula (X) o de los alcoholes, tioles, fenoles, tiofenoles y heterociclos aromáticos nitrogenados correspondientes a la fórmula (XI), pudiendo ser los tiempos de reacción desde 1 hora hasta algunos días.

Como disolventes inertes frente a los participantes en la reacción entran en consideración para ello, por

ejemplo, alcoholes anhidros, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol o isobutanol, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como ciclohexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o clorobenceno, disolventes apróticos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, hexametiltrisamida de ácido fosfórico, dimetilsulfóxido o acetonitrilo, y además también mezclas de estos disolventes. Tanto en el caso de la reacción de los derivados de hidroxilamina (X) con epóxidos de la fórmula (VIII) según la variante A de procedimiento, como también en el caso de la reacción por adición de tioles, fenoles, tiofenoles y compuestos heterocíclicos nitrogenados de la fórmula (XI) con los oxiranos (VII) según el modo B de procedimiento, se ha acreditado como especialmente bueno el trabajo en dimetilformamida con adición de trietilamina como catalizador, a temperaturas entre 50 y 100°C, empleándose los participantes en la reacción en cantidades equimolares o con un ligero exceso del agente de alcoholación.

Por el contrario, la alcoholación de (X) con los 2-propanoles de la fórmula (VIII) se realiza ventajosamente con empleo de oximatos de metales alcalinos o alcalinotérreos,

en solución alcohólica a la temperatura de ebullición.

5 La aminólisis de los oxiranos (VII) con aminas de la fórmula (XI), según el modo B de procedimiento, se lleva a cabo preferentemente por ebullición durante 1 a 5 horas en alcoholes de alto punto de ebullición, tales como n-propanol o isopropanol, sin adición de más cantidad de bases, recomendándose especialmente en el caso de aminas primarias su empleo en un exceso de hasta de 4 veces la cantidad estequiométrica.

10 Por lo general, para la eliminación por hidrólisis subsiguiente de los correspondientes grupos protectores no se necesita un aislamiento a estado puro de compuestos intermedios de las fórmulas (IX) y (XIII), que se obtienen según las variantes A ó B de procedimiento. No obstante, si se desea puede realizarse por destilación fraccionada en vacío, o en casos aislados también por cristalización.

15 La separación por hidrólisis se lleva a cabo preferentemente en condiciones ácidas, en solución acuosa, acuoso-alcohólica o acuoso-etérea, a temperaturas de reacción entre 0 y 120°C, predominantemente de 60 a 110°C, estando el tiempo de reacción por regla general entre algunos minutos y algunas horas. Son especialmente adecuados ácidos minerales diluïdos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

20

25

El aislamiento de los nuevos productos del procedimiento puede realizarse de forma de las bases libres estables, o preferentemente como sales no tóxicas por adición de ácido. Ácidos adecuados para ello son por ejemplo hidrácidos halogenados, y en especial los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, maleico, fumárico, oxálico, tartárico, cítrico, glucónico, para-tolueno sulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico y ciclohexilamidosulfónico.

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención, a causa de la estructura de prepanol-(2), disponen de un centro de quiralidad y por consiguiente pueden presentarse en la forma ópticamente activa D (dextro) o L (levo). La invención se refiere por consiguiente tanto a los compuestos enantiómeros como también a sus mezclas racémicas.

Para la preparación de los antípodas puros, se puede partir, en el caso de las reacciones según los modos A y B de procedimiento, de los compuestos de partida enantiómeros de las fórmulas (VIII) ó (VII), o los racematos obtenidos según una de las dos variantes de procedimiento se pueden desdoblar en los enantiómeros con ayuda de procedimientos conocidos de por sí, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sales por adición de ácido de un ácido ópticamente activo.

Las nuevas hidroxilaminas de la fórmula I y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacológicas.

5 Dependiendo de la constitución del sustituyente X muestran en especial un efecto hipotensor, pero también un efecto broncoespasmodítico, anticonvulsivo, analgésico, antiflogístico, colerético, hipouricemiante, antihelmíntico y antimicótico. Al mismo tiempo constituyen importantes sustancias de partida para la síntesis de otros valiosos
10 medicamentos, por ejemplo para la preparación de O-(2-hidroxipropil)-aldoximas sustituidas, por reacción con 2-formil-5-nitroimidazoles o 2-formil-5-nitrofurano, como está descrito en la solicitud de patente española n.º 463.797, o para la preparación de productos que están descritos en
15 las solicitudes de patente correspondientes a las alemanas P 26 58 762.2 y P 26 58 938.8.

Los nuevos compuestos de la fórmula (I) y sus sales fisiológicamente compatibles, por razón de sus propiedades farmacológicas, pueden encontrar utilización como me
20 dicamentos, en especial para el tratamiento de estados hipertónicos, administrándose solos o mezclados con excipientes adecuados. Por consiguiente, son también objeto de la invención medicamentos que contienen como sustancia activa al menos un compuesto de la fórmula (I), eventualmente en
25 forma de una de sus sales por adición de ácido fisiológica-

mente compatibles. Los preparados pueden ser administrados por vía oral y parenteral. Preparados galénicos sólidos o líquidos adecuados son por ejemplo granulados, polvos, tabletas, cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparados con liberación retardada de la sustancia activa. Como excipientes frecuentemente empleados se mencionarán por ejemplo carbonato de magnesio, diferentes azúcares, almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes.

Una utilización especial de los compuestos según la invención de la correspondiente fórmula (I) así como de sus sales estriba en la combinación con otras sustancias activas adecuadas, por ejemplo diuréticos, saluréticos, α -simpaticolíticos y en especial β -simpaticolíticos, tranquilizantes, agentes vasodilatadores y otros antihipertensores.

Ejemplos:

La estructura de los compuestos descritos a continuación se determinó por análisis elemental así como con ayuda de los espectros IR (infrarrojos) y $^1\text{H-RMN}$ (resonancia magnética nuclear de protones).

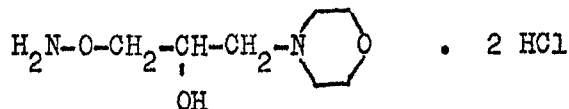
1) Diclorhidrato de O- β -(4-morfolinil)-2-hidroxiopropil 7
-hidroxilamina

Según la variante B de procedimiento, una solución de 12,9 g (0,1 moles) de O-(2,3-epoxipropil)-acetoxima y 8,7 g (0,1 moles) de morfolina en 60 ml de isopropanol se calienta a reflujo durante 4 horas, se deja enfriar, el alcohol se separa por destilación a presión reducida, el residuo se mezcla con 150 ml de ácido clorhídrico 3 n, y la mezcla se hierva durante 15 minutos con agitación vigorosa. Después de ello se concentra por evaporación a presión reducida, y el residuo se recristaliza en metanol con adición de dietiléter a la temperatura de ebullición hasta enturbiamiento.

Rendimiento: 23,6 g (95 % de la teoría)

Punto de fusión 178 -180°C (con descomposición)

15



$\text{C}_7\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ (peso molecular = 249,1)

20

Análisis:

Calculado: C 33,75% H 7,28% Cl 28,46% N 11,24%

Encontrado: C 33,61% H 7,39% Cl 28,37% N 11,14%

25

La base libre del diclorhidrato es asimismo aislable en forma cristalina. Después de la recristalización en diisopropiléter tiene un punto de fusión de 80 - 81°C. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

(peso molecular = 176,2)

Análisis: Calculado: C 47,71% H 9,15% N 15,90%

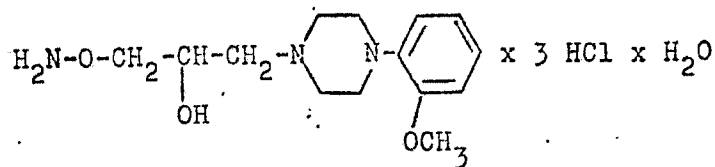
Encontrado: C 47,95% H 9,24% N 15,98%

2) triclorhidrato de O- β -{4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil}-
5 -2-hidroxiopropil γ -hidroxilamina monohidratado

Según la variante A de procedimiento, una solución de 7,3
g (0,1 moles) de acetoxima y 24,8 g (0,1 moles) de 1-(2,3-
10 epoxipropil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina en 150 ml de iso-
propanol y 2 ml de trietilamina se calienta durante 8 horas
a reflujo, se deja enfriar, el alcohol se separa por desti-
lación a presión reducida, el residuo se mezcla con 150 ml
de ácido clorhídrico 3 n, y la mezcla se hierve durante 15
15 minutos con agitación vigorosa. Después se concentra por
evaporación bajo presión reducida, y el residuo se recris-
taliza en metanol con adición de dietiléter a la tempera-
tura de ebullición hasta enturbiamiento.

Rendimiento: 29,4 g (72 % de la teoría)

Punto de fusión: 142°C (con descomposición)

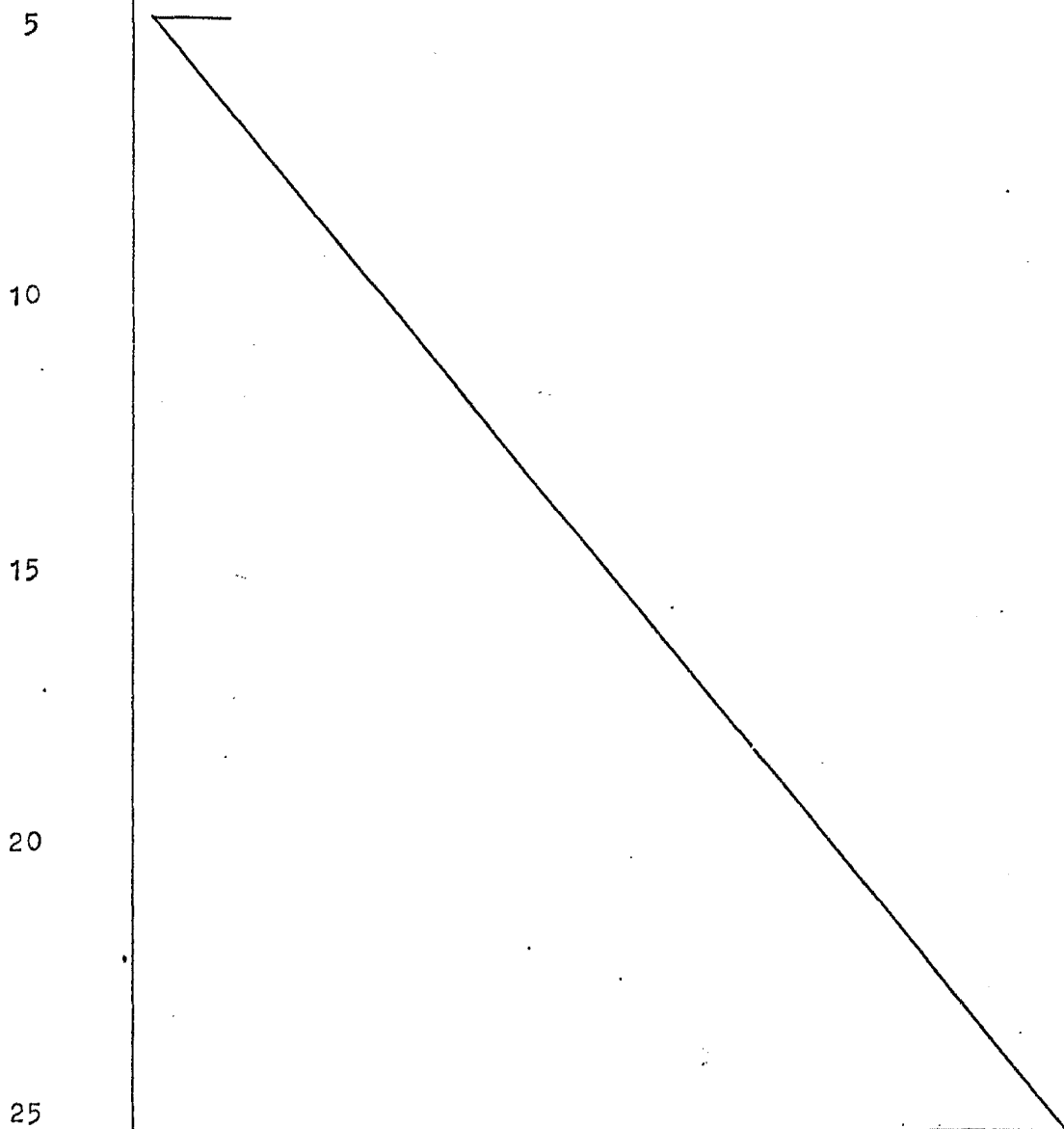


25 $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (peso molecular = 408,75)

Análisis:

Calculado: C 41,14 H 6,90 Cl 26,02 N 10,28

Encontrado: C 40,91 H 6,91 Cl 26,04 N 10,30



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición, en España, por VEINTE años, son los siguientes.

10 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 463.803 presentada el 3 de noviembre de 1977 por: "Procedimiento para la producción de hidroxilaminas O-alquiladas" de la fórmula general



15 en que X significa $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$ o $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^2 \\ \searrow \text{R}^3 \end{array}$, R^1 significa a)

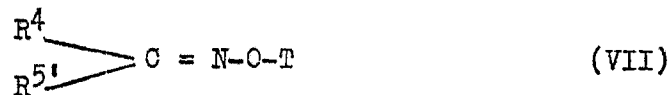
hidrógeno, b) en el radical OR^1 un grupo amino, c) alcohol con 1 a 6 átomos de carbono o d) un radical arilo con uno o dos núcleos, que eventualmente está sustituido una o hasta tres veces con halógeno, alcohol, alcoxi, halogenoalcohol en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, cicloalcohol con 3 a 6 átomos de carbono, grupos nitro o ciano, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan a) hidrógeno, b) alcohol con 1 a 6 átomos de carbono o cicloalcohol con 3 a 7 átomos de carbono, y eventualmente están susti-

20

25

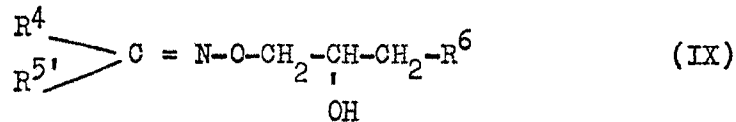
tuídas con hidroxilo o alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, c) aralcoholo o diarilalcoholo, cuya parte alcoholo tiene hasta 4 átomos de carbono, y eventualmente está sustituida con hidroxilo, y cuyos radicales arilo de uno o dos núcleos están sustituidos eventualmente hasta tres veces con uno de los radicales alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o con halógeno, d) arilo, que eventualmente está sustituido una o hasta tres veces con alcoholo, alcoxi, halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o con halógeno, y que contiene hasta 10 átomos de carbono en la parte arilo, e) hidroxilo, si el otro radical es hidrógeno, o los dos conjuntamente con el nitrógeno significan f) un anillo saturado de 5 a 7 miembros, que eventualmente está sustituido hasta cuatro veces con alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, y cuya secuencia C-C está interrumpida eventualmente por otro heteroátomo en forma de oxígeno, azufre o nitrógeno, o g) un anillo heteroaromático de 5 miembros, eventualmente condensado con un anillo de benceno o de uracilo, que puede contener hasta 4 átomos de nitrógeno, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con los ácidos orgánicos o inorgánicos que permiten la preparación de sales no tóxicas, uniéndose el grupo X, con inserción del elemento estructural $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, con el átomo de oxígeno de la molécula de hidroxilamina, caracterizadas dichas mejoras porque en la primera

etapa se hace reaccionar un derivado de hidroxilamina de la fórmula



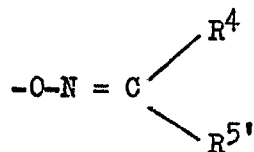
5 con un compuesto de la fórmula U-R⁶ (VIII)

para formar los productos intermedios comunes de la fórmula



10 a partir de éstos se separan por hidrólisis los grupos protectores R⁴-C(=O)-R^{5'} como R⁴-C(=O)-R^{5'}, y los productos de la

fórmula (I) se aíslan en forma de las bases libres, o se transforman con ácidos adecuados en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, representando en las fórmulas anteriores R⁴ alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, o arilo eventualmente sustituido hasta tres veces con alcoholo o alcoxi en cada caso con hasta 2 átomos de carbono, o con halógeno, y R^{5'} hidrógeno, alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, o arilo eventualmente sustituido hasta tres veces con alcoholo o alcoxi en cada caso con hasta 2 átomos de carbono, o con halógeno, R⁶ tiene los significados antes indicados para X o representa el radical



25

T significa hidrógeno, si U tiene un significado distinto de hidrógeno, o el grupo $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ ó $\text{Z}-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$, U

5 significa hidrógeno, si T tiene un significado distinto de hidrógeno, o el grupo $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$ ó $\text{Z}-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$, y Z

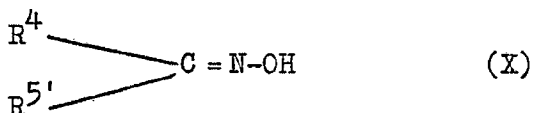
significa halógeno, de preferencia cloro o bromo, o una agrupación reactiva de éster de ácido sulfónico, siendo en cada caso T o U hidrógeno.

10 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque en el caso de los significados mencionados en f) para R² y R³, el segundo heteroátomo del anillo de 5 a 7 miembros es nitrógeno, que en lugar del átomo de hidrógeno lleva como sustituyentes alcoholilo o hidroxialcoholilo

15 en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, aralcoholilo o diarilalcoholilo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono en la parte alcoholilo, pudiendo estar sustituidos los radicales arilo de uno o dos núcleos una o dos veces con halógeno, o arilo que eventualmente está sustituido una o hasta

20 tres veces con alcoholilo, alcoxi, halogenoalcoholilo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, halógeno o hidroxilo, o un grupo 3-aminooxi-2-hidroxiopropilo.

25 3ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizadas porque en una primera etapa se hace reaccionar un derivado de hidroxilamina de la fórmula general



5 con un compuesto de la fórmula U_2-R^6 (XIII), teniendo R^4 , $R^{5'}$ y U los significados anteriores, pero no siendo U hidrógeno.

4a.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizadas porque en una primera etapa se hace reaccionar un derivado de hidroxilamina alcoholado en O de la fórmula



10 con compuestos nucleófilos de la fórmula $H-R^6$ (XI), teniendo R^4 , $R^{5'}$ y T los significados anteriores, pero no siendo T hidrógeno.

15 5a.- Mejoras según una o varias de las reivindicaciones 1ª, 2ª y 4ª, caracterizadas porque se hace reaccionar O-(2,3-epoxipropil)-acetoxima de la fórmula (VII) con morfolina de la fórmula (XI).

20 6a.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL, Nº 463.803, presentada en 3 de Noviembre de 1977, por: "Procedimiento para la producción de hidroxilaminas O-alkiladas".

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

25

(MLF)

28039

P-

Hoja n.ºm. 24.

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

Madrid, 07. MAY 1979

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.

5

10

15

20

25

PSO. (MLF)
28039