



303843

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía,
a favor de:

Prof. Dr. Ing. HERMANN ENGELHARD

de nacionalidad alemana, domiciliado en
Planckstrasse 6a, GOTTINGEN, Alemania
Occidental, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
DIBENZOCICLOHEPTADIEN-CETOXIMA-O-ETERES"

= = = = =

Prioridades: Solicitudes de Patente en Alemania
núms. E 25 493 IV b/12 o, de fecha
11.9.63, y E 27 673 IV b/12 o de
fecha 29.7.64.

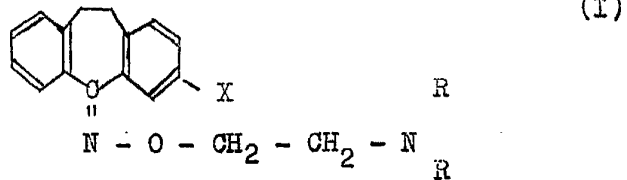
Inventores: Prof. Dr. Ing. Hermann Engelhard,
Dr. Norbert Engelhard y Brigitte Werth.

303843



MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la obtención de nuevos dibenzocicloheptadien-cetoxima-O-éteres de la fórmula general



5.

en la que X significa hidrógeno, cloro o bromo (preferentemente hidrógeno o cloro) y R significa un grupo metilo o un grupo etilo. - - - - -

10.

Se ha descubierto que los cetoxima-O-éteres de la fórmula general I y de reducida toxicidad (la cual por ejemplo para el dibenzocicloheptadien-derivado (X = H) vale aproximadamente 12 mg/kg) presentan una elevada acción timoléptica, por lo que son apropiados de manera sobresaliente para el tratamiento terapéutico de trastornos psíquicos.

15.

Entre los fármacos psíquicos de acción timoléptica son ya conocidos compuestos que se derivan de cuerpos tricíclicos fundamentales que contienen un anillo central de siete vértices y dos anillos bencénicos enlazados al mismo. Como representantes más importantes de este tipo de compuestos pueden

20.

ser indicados en el presente el hidrocioruro de N-(\sqrt -dimetilaminopropil)-iminodibencilo y el hidrocioruro de 5-(3-dimetilaminopropiliden)-dibenzo(a,d)-cicloheptadien(1,4). En comparación con estas sustancias los nuevos compuestos de la fórmula I poseen una intensidad de acción sorprendentemente superior, tal como puede ponerse de manifiesto a base de un

25.

test de peces luchadores, cuyo resultado queda consignado en las siguientes tablas 1 y 2. - - - - -



Tabla 1: Hidrocloruro de 10,11-dihidro-5H-dibenzo (a,d)-cicloheptadien(1,4)-5-hidroxiimino-O-etil-(β-dimetilamino)-éter (substancia según ejemplo 3)

	Concentr.	3 mín.		5 mín.		10 min.		15 min.		20 min	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
5.	1 mg/l	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	2/5	1/5	2/5	1/5
	2 mg/l	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	2/5	1/5	2/5	1/5
	3,5 mg/l	4/10	4/10	5/10	4/10	7/10	5/10	10/10	7/10	10/10	8/10
	5 mg/l	3/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
10.	10 mg/l	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

Tabla 2: Hidrocloruro de N-(√-dimetilaminopropil)-iminodibencilo (substancia de comparación)

	Concentr.	3 min.		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
15.	10 mg/l	0/10	1/10	0/10	3/10	2/10	5/10	4/10	6/10	5/10	7/10

Para la ejecución del test de peces luchadores se pusieron cada vez peces luchadores de dos en dos en un acuario, que estaba dividido por un tabique de vidrio. La sustancia a ensayar fué añadida al agua del acuario. Después de tiempos determinados se midió el número de peces en los que cambiaba el matiz del color (columna a), y en su caso los que abandonaban una postura de ataque (columna b). En las tablas 1 y 2 se indica respectivamente antes del trazo oblicuo el número de peces que reaccionaban pasivamente y después del trazo oblicuo el número total de peces. Es de observar que la sustancia ensayada, preparada según el ejemplo 3, a una concentración de 3,5 mg/l presenta ya una acción un poco más intensa que la sustancia de comparación a 10 mg/l. - - - -



303843

Según la invención la obtención de los cetoxima-O-éteres de la fórmula general I tiene lugar haciendo reaccionar una cetoxima de la fórmula general



5.

en la que X tiene la significación explicada al principio, en presencia de etilato de sodio con β -cloroetil-dietilamina o β -cloroetil-dimetilamina. - - - - -

10.

La eterificación tiene lugar preferentemente por calentamiento a reflujo de las sustancias a reaccionar en solución alcohólica, procediendo una vez terminada la reacción a separar por filtración la sal común formada y a separar por destilación el disolvente. La cetoxima-O-éter deseada se deposita normalmente en forma de un aceite espeso, que puede purificarse por destilación en alto vacío. Por ataque de los cetoxima-O-éteres con cantidades molares de ácido clorhídrico pueden prepararse los hidroccloruros.

15.

20.

Cuando se utiliza β -cloroetil-dimetilamina como una de las sustancias a reaccionar es conveniente partir del hidroccloruro en vez de la amina libre, dado que la β -cloroetil-dimetilamina libre posee una mayor tendencia a la ciclización que la β -cloroetil-dietilamina. Partiendo del hidroccloruro puede durante la reacción liberarse la amina libre haciendo que una solución de hidroccloruro de β -cloroetil-dimetilamina en etanol caiga gota a gota en la solución de reacción que contiene etilato de sodio y se está calentando a reflujo. - - - - -

25.

303843 1 AG



5. Para la preparación de la cetoxima a emplear en la reacción puede partirse de la correspondiente cetona, la cual puede obtenerse de manera conocida, por ejemplo, por ciclización de ácido dibencil-o-carbónico con ácido polifosfórico. La cetoximación se logra por calentamiento a reflujo de la cetona con exceso de hidroxilamina en piridina. En vez de esto, sin embargo, la cetoximación puede también tener lugar a reflujo en lejía sódica de aproximadamente el 40%. Con ello, si bien se obtiene un rendimiento algo más reducido en cetoxima, puede en cambio hacerse precipitar la cetona que no ha reaccionado --que puede ser utilizada para nuevas adiciones-- procediendo a una dilución de la solución y a un centrifugado. Seguidamente se acidifica el residuo a fin de precipitar la cetoxima (que normalmente posee estructura cristalina).

10. - - - - -

15. - - - - -

Seguidamente se explica con mayor detalle la invención mediante ejemplos de ejecución. - - - - -

Ejemplo 1: Preparación de

20. 10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)-cicloheptadien(1,4)-5-hidroxiimino-O-etil-(β-dietilamino)-éter.

25. Para la preparación de la cetoxima necesaria para la reacción se mezclaron 20 g (aprox. 0,1 mol) de 10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)-cicloheptadien(1,4)-5-ona y 20 g (aprox. 0,29 mol) de hidrocioruro de hidroxilamina en 300 ml de alcohol al 95% y 100 ml de agua agitando con 40 g (aprox. 1 mol) de hidróxido sódico en polvo. Después de 6 horas de calentamiento a reflujo la solución de reacción enfriada se diluyó con 2 l. de agua y se dejó en reposo durante 2 horas, con lo cual la cetona se depositó lentamente en forma de un

303843³ 1 A



aceite. El aceite fué separado por centrifugación y puesto a un p_H de valor 6 con ácido clorhídrico concentrado. Agitando la solución la cetoxima se precipitó lentamente en forma de cristales (agujas) con pureza para análisis.

- 5. (Punto de fusión: Pf. 171°C). En rendimiento ascendió a 5,1 g = 24%, referido a la cetona empleada. - - - - -

Para su posterior transformación en cetoxima-O-éter se disolvieron 5,0 g (aprox. 0,02 mol) de la cetoxima y 3,02 g (aprox. 0,02 mol) de β-cloroetil-dietilamina en una solución enfriada de 0,51 g (aprox. 0,02 mol) de sodio en 50 ml de alcohol seco. Después de calentamiento a reflujo durante 8 horas se procedió a separar por filtración la sal común precipitada y a separar el alcohol por destilación en vacío de chorro de agua. La cetoxima-O-éter depositada

- 10. en forma de aceite parduzco fué purificada disolviendola de nuevo en alcohol y tratándola con carbón activo. Después de la separación del alcohol por destilación quedó un aceite espeso de color amarillo, que fué destilado en alto vacío a 0,001 mm y a 161°C. El rendimiento ascendió a 5,7 g = 80% referido a la cetoxima empleada. - - - - -
- 15.
- 20.

La cetoxima-O-éter destilada en alto vacío fué mezclada con éter y una cantidad molar de ácido clorhídrico. De esta manera se precipitó el hidrocloruro (Pf. 200-202°C), con un rendimiento del 80%, referido a la cetoxima-O-éter empleada. Debe evitarse un exceso de ácido clorhídrico, ya que de lo contrario tiene lugar una transposición Beckmann que conduce a una considerable disminución de rendimiento.-

- 25.
- 30. Para el reconocimiento de la cetoxima-O-éter formada se formó el derivado de Reinecke, con sal de Reinecke en solución acética, derivado que precipitó después de dejarlo largo tiempo en reposo. Pf. 162°C. - - - - -



303843

31A

5. Para otro reconocimiento se hicieron reaccionar cantidades molares de cetoxima-O-éter y yoduro de metilo en alcohol por calentamiento a 50°C en un recipiente a presión. Después de mezcla con éter, precipitó en forma de aceite la sal cuaternaria, que se solidificó después de repetidos lavados con éter. - - - - -

Ejemplo 2: Preparación de

10. 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)-cicloheptadien(1,4)-5-hidroxiimino-O-etil-(β-dimetilamino)-éter.

15. Durante 35 horas se calentaron a reflujo 73 g (aprox. 0,3 mol) de 3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)-cicloheptadien(1,4)-5-ona (Pf. 41°C) y 62 g (aprox. 0,9 mol) de hidrocioruro de hidroxilamina en 1 l de piridina. La piridina fué eliminada al vacío, el residuo fué disuelto en éter lavado sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución de carbonato sódico y agua, y luego secado sobre sulfato sódico. Después de separar el éter por destilación se recristalizó el producto bruto a partir de éter de petróleo (hirviente a 40°C). El rendimiento en Cl-cetoxima (Pf. 162-163°C), ascendió a 60,5 g = 78%, referido a la cetona empleada.

25. Para su posterior transformación en Cl-cetoxima-O-éter se disolvieron 26 g (aprox. 0,1 mol) de Cl-cetoxima en una solución de unos 5,2 g (aprox. 0,225 mol) de sodio en 300 ml de etanol. Durante 1 l/4 horas se hizo caer gota a gota en la solución calentada a reflujo una solución de 18 g (aprox. 0,125 mol) de hidrocioruro de β-cloroetil-dimetilamina en 120 ml de etanol. Después de ésto se calentó de nuevo a reflujo durante 4 horas, se separó luego la sal común formada

3038434



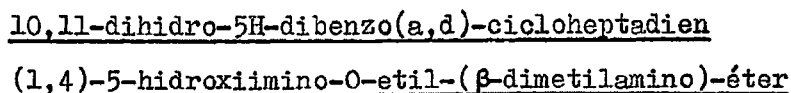
por filtración de la solución obtenida y se separó el disolvente por vaporización. El residuo fué destilado en alto vacío a 0,01 Torr y a 189-199°C. El rendimiento en Cl-cetoxima-O-éter ascendió a 24 g = 72,5 %, referido a la

5. Cl-cetoxima empleada. - - - - -

La cl-cetoxima-O-éter formada fué mezclada con éter y una cantidad molar de ácido clorhídrico. De esta manera se precipitó el hidrocioruro (Pf. 218-219°C), con un rendimiento del 80%, referido a la Cl-cetoxima-O-éter-

10. empleada. - - - - -

Ejemplo 3: Preparación de:



15. Se calentaron a reflujo durante 24 horas 62 g (aprox. 0,3 mol) de 10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)-cicloheptadien(1,4)-5-ona y 62 g (aprox. 0,9 mol) de hidrocioruro de hidroxilamina en 0,93 l de piridina y seguidamente se procedió de manera análoga al ejemplo 2. Se obtuvieron 60,2 g de cetoxima (Pf. 171-172°C), lo cual corresponde a un rendimiento de 90%, referido a la cetona empleada.- - - - -

25. Para su posterior transformación, se disolvieron 30,15 g (0,135 mol) de cetoxima en una solución de 7 g (0,304 mol) de sodio en 400 ml de etanol, se calentó a reflujo, y durante 1 1/2 horas se mezcló gota a gota con una solución de 24,35 g (0,169 mol) de hidrocioruro de β-cloroetil-dimetilamina en 150 ml. de etanol. Después de calentar durante 4 horas más se separó la sal común formada por filtración de la solución obtenida y se separó el disol-



303843

S 1 A

vente por vaporización. El residuo aceitoso fué destilado en alto vacío a 0,01 Torr y a 181-185°C. Se obtuvo un rendimiento en cetoxima-O-éter de 29,9 g = 75%, referido a la cetoxima empleada. - - - - -

5. La cetoxima-O-éter formada fué mezclada en éter con una cantidad molar de ácido clorhídrico. De esta manera se precipitó el hidrocloreuro (Pf. 182-183°C), con un rendimiento del 80%, referido a la cetoxima-O-éter empleada. - - - -

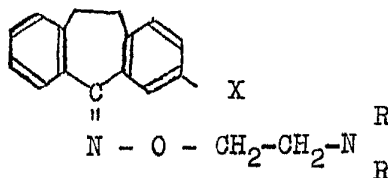
10. Habiendo efectuado la descripción que precede debe hacerse constar que el objeto de la presente patente de invención es el que se define en los términos de la primera de las reivindicaciones que siguen, ya sea considerada aisladamente, ya sea en combinación con una o varias de las reivindicaciones restantes. - - - - -

15. N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

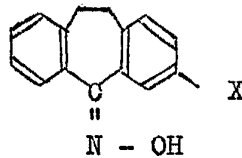
20. 1. Procedimiento para la obtención de dibenzocicloheptadien-cetoxima-O-éteres de la fórmula general



25. en la que X significa hidrógeno, cloro o bromo (preferentemente hidrógeno o cloro) y R significa un grupo metilo o un grupo etilo, caracterizado porque se hace reaccionar de manera en sí mismo conocida cetoxima de la fórmula general



303843



en la que X tiene la significación referida, en presencia de etilato de sodio con β -cloroetil-dietilamina o β -cloroetil-dimetilamina. - - - - -

5. 2. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tiene lugar por calentamiento a reflujo de las sustancias a reaccionar en solución alcohólica, siendo obtenida la cetoxima-O-éter formada separando por filtración la sal común resultante y separando por destilación el disolvente. - - - - -

10. 3. Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la cetoxima empleada para la reacción es formada por calentamiento a reflujo de la correspondiente cetona con exceso de hidrocloreuro de hidroxilamina en piridina

15. 4. Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la cetoxima empleada para la reacción es formada por calentamiento a reflujo de la correspondiente cetona con exceso de hidrocloreuro de hidroxilamina en lejía sódica,

20. y porque para aislar la cetoxima formada, se procede, primero a diluir la solución a fin de precipitar la cetona que todavía no ha reaccionado, y luego, después de la separación de la cetona, se procede a acidificar a fin de precipitar la cetoxima. - - - - -

25. 5. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DIBENZOCICLOHEPTADIEN-CETOXIMA-O-ÉTERES". - - - - -

303843



Todo ello conforme se escribe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 31 AGO 1964

P. A.

M. CURELL SUÑOL