

326922



PATENTE DE INVENCION

Le A 9127-Sp  
=====

326922

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de oximas del 5H-di  
benzo[a,d,7]-10,11-dihidro-ciclohepten-5-on básicamen  
te sustituidas."

- - - - -

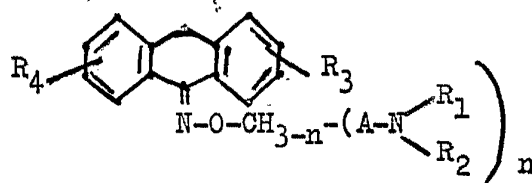
*Solicitante:* FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad -  
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alema-  
nia.

- - - - -

Las 5-H-dibenzo[a,d,7]-10,11-dihidro-cicloheptenos básicamente sustituidos han alcanzado importancia como antidepresivos [J.med.Chem.7 - (1964) págs. 390-392; J.med.Chem. 7, 88-94 (1964); - 5. J.med.Pharm.Chem.4,411-415 (1961)]. Las oximas del



5H-dibenzo[a,d]-10,11-dihidro-ciclohepten-5-on basi-  
camente sustituidas, por el contrario no se han dado  
a conocer hasta ahora. Se ha demostrado que estos -  
compuestos de fórmula general



5. en la cual A significa una cadena alquilénica ramifi-  
cada o sin ramificar con 0-6 átomos de carbono, R<sub>1</sub> y  
R<sub>2</sub> significan hidrógeno o un resto alquílico con 1-8  
átomos de carbono que, en caso dado, pueden estar li-  
gados entre si a través de heteroátomos, N, S u O ó
10. con A, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> significan hidrógeno, radicales alqui-  
lo con 1-4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, ni-  
tro o radicales amino y n significa 1 ó 2, tienen va-  
lios propiedades farmacológicas.

- Los compuestos tienen en los expe-  
rimentos con animales, como tales o en forma de sus  
sales con ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos,  
fuertes efectos anticatalépticos en los estados de -  
irritación extrapiramidal-motóricos farmacológicamen-  
te provocados.

20. Son además eficaces en distintas  
disposiciones de ensayos realizados con animales que  
indican su calidad de antidepresivos (timolépticos)  
en el hombre.

- Los compuestos son además, in vi-  
tro, de fuerte eficacia espasmolítica. Acidos no tó-

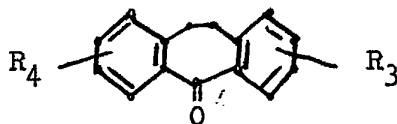
326922

- 3 -

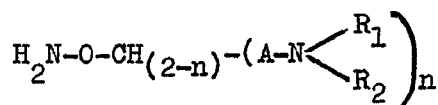
18 MAY. 1968



- xicos adecuados para la formación de sales son por ejemplo el ácido acético, propiónico, láctico, maleíco, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, salicílico, naftalin-1,5-disulfónico, fosfórico, clorhídrico, etc. Se ha descubierto ahora que los nuevos compuestos de la presente invención se pueden obtener haciendo reaccionar los 5H-dibenzo[a,d]-10,11-dihidro-cicloheptenos de fórmula general



con hidroxilaminas de fórmula general



10. En estas fórmulas tienen A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n el significado arriba indicado.

Ejemplo

- 2,08 g de 5H-dibenzo[a,d]-10,11-dihidro-ciclohepten-5-on y 1,5 ml de  $\beta$ -dietilamino-etoxiamina se disuelven en 2 ml de metanol. Se agrega ácido clorhídrico metanólico hasta que se ha alcanzado un pH de 3-4 y se hierve durante la noche bajo reflujo. A continuación se evapora hasta secar, el residuo se frota con éter y se aspira. El residuo sólido se disuelve en agua, se pone alcalino y el aceite precipitado se separa y en éter, con ácido clorhídrico etérico se transforma en el hidrocloreuro. Finalmente se limpia el hidrocloreuro de la 5H-dibenzo
- 15.
- 20.

18 MAY 1963



$\alpha, \delta$ -10,11-dihidrociclohepten-5- $\beta$ -dietilamino-etoxi  
amina mediante recristalización en acetona; p.f. 169-  
171 $^{\circ}$ .

En forma análoga se obtiene el hi

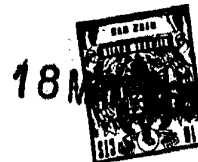
5. drocloruro de la 5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidro-ciclo  
hepten-5- $\beta$ -dimetilamino-etoxiamina, p.f. 185-187 $^{\circ}$ C  
y el hidrocloreuro de la 5H-dibenzo- $\alpha, \delta$ -10,11-dihidro-  
ciclohepten-5- $\beta$ -metilamino-etoxiamina; p.f. 196 $^{\circ}$ C.

T A B L A 1

Preparado	Toxicidad en el ratón DL <sub>50</sub> sbc.	Efecto anticataleptico del ra- tón según Zettler contra			Efecto sedar te en el ra tón. Inhibi ción de la tendencia a gatear DE <sub>50</sub> sbc.
		Butirilperacina 10 mg/kg sbc.	TI*	Reserpina 10 mg/kg sbc	
Producto de - comparación	137,5 (113,1-164,0)**	2,29 (1,46-3,45)	60	8,40 (5,81-11,52)	16 (20,7-29,3)
Producto del procedimiento I	111,7 (94,5-126,5)	0,90 (0,43-1,81)	124	21,58 (14,54-29,63)	5,1 hasta 63 sin efecto
Producto del pro cedimiento II	146,1 (114,5-183,2)	1,20 (0,46-2,39)	122	1,94 (0,55-4,25)	75,6 hasta 31,5 sin efecto
Producto del pro cedimiento III	90,8 (77,7-106,4)	1,70 (0,72-4,62)	53,4	2,80 (1,69-4,46)	32,4 40
Producto del pro cedimiento IV	91,0 (85,8-99,1)	3,31 (1,47-7,03)	27,4	-	hasta 63 sin efecto

\* TI = Índice terapéutico

\*\* = Cálculos estáticos: Análisis Probit (L.B.M. Library 6.o.o85)



T A B L A 2

Preparado	Presión sanguínea - en el gato. Influencia so- bre la presión media arterial	Influencia so- bre el efecto presórico de noradrenalina	Efecto midri- ático en el - ratón DE <sub>50</sub> - sbc. (Efecto= aumento del $\emptyset$ de las pupi- las en el do- ble)	Secreción de saliva (cone- jos harcot. 0,025 mg/kg pilocarpina i.v.) DE <sub>50</sub> =in- hibición de - la secreción de saliva en un 50%	Espasmólisis, 50% de inhibición de la contrac- ción provocada por acetilcolina 5 x 10 <sup>-7</sup> de ileo del cone- jo de Indias i.v.
Producto - de compara- ción	Bajada a par- tir de 1 mg/ kg i.v.	Aumento a par- tir de 2 mg/ kg i.v.	3,16 (2,72-3,79)	~ 0,16	1x10 <sup>-8</sup> - 3x10 <sup>-8</sup>
Producto - del proce- dimiento I	Subida a par- tir de 0,5-4 mg/kg i.v.	Aumento a par- tir de 1 mg/ kg i.v.	8,98 (7,65-10,41)	~ 0,2	3x10 <sup>-7</sup>
Producto - del procedi- miento II	Subida a par- tir de 0,5-5 mg/kg i.v.	Aumento a par- tir de 0,5 mg/ kg i.v.	4,46 (3,41-5,71)	~ 1,0	3x10 <sup>-8</sup> - 1x10 <sup>-7</sup>
Producto - del procedi- miento III	Sin efecto - especial	Aumento a par- tir de 1 mg/ kg i.v.	~ 2,15	~ 0,125	1x10 <sup>-8</sup> - 3x10 <sup>-8</sup>
Producto - del procedi- miento IV	Subida a par- tir de 0,5-5 mg/kg i. v.	Aumento a par- tir de 0,5 mg/ kg i.v.	6,68 (4,30-10,54)	~ 1,2	1x10 <sup>-6</sup> - 3x10 <sup>-6</sup>

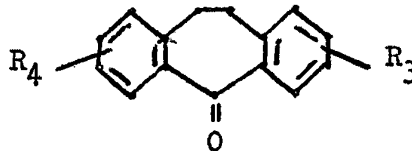


N O T A

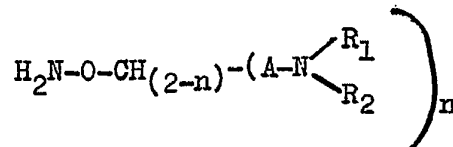
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:

5. ciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:
10. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE OXIMAS DEL 5H-DIBENZO[A,D,7]-10,11-DIHI-DRO-CICLOHEPTEN-5-ON BASICAMENTE SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

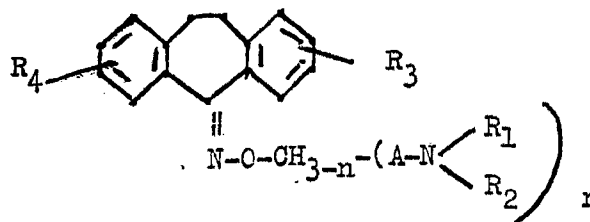
15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de oximas del 5H-dibenzo[a,d,7]-10,11-dihidro-ciclohepten-5-on basicamente sustituidas, de fórmula general



se hacen reaccionar con hidroxilaminas de fórmula general



20. y de las mezclas de reacción se aislan los compuestos de fórmula general



326922

- 7 -



5. significando en las fórmulas A una cadena alquímica ramificada o sin ramificar con 0 hasta 6 átomos de carbono,  $R_1$  y  $R_2$  hidrógeno o un resto alquílico con 1 hasta 8 átomos de carbono que, en caso dado también pueden estar unidos entre sí a través de heteroátomos, N, S u O, o con A,  $R_3$  y  $R_4$  hidrógeno, radicales alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, nitro o radicales amino y n 1 ó 2 .

10. 2ª.- Procedimiento para la obtención de oximas del 5H-dibenzo[a,d,7-10,11-dihidro-ciclohepten-5-on básicamente sustituidas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

15.

18 MAY. 1968

Madrid,

FARBENFABRIKEN BAYER  
AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ AGUIRRE Y MODEJ  
p. p. Firmador: A. GARCIA BRAVO