

333181



PATENTE DE INVENCION

Le A 9744-Spanien.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de oximas básicamente
sustituídas"

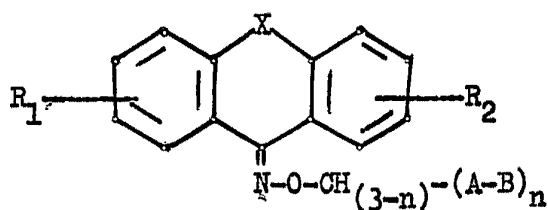
Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

Ya es conocido que las oximas básicamente sustituidas del 10,11-dihidro-5H-dibenzo-
[a,d]ciclohepten-5-on poseen un efecto timoléptico
(DAS 1 19835 3). S.Rossi y Colaboradores (Farmaco
5. Ed. Sc. XIX 688-702 e ibid.II 25-35) han demostrado



además que una serie de otras oximas básicas tienen un efecto parasimpaticolítico y espasmolítico.

Hasta la fecha sin embargo no se han dado a conocer las oximas básicas de fórmula general



5. en la cual A significa una cadena alquilénica saturada o sin saturar con 0 - 6 átomos de carbono, B un radical amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, diciticloalquilamino, cicloalquil-alquilamino, diciticloalquilalquilamino, alquilarilamino,
10. alquilaralquilamino, piperidino, pirrolidino, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, N-alquilpiperacino ó N-(2-hidroxi-alquil)-piperacino, siendo $n = 1$ ó 2 y $X = -CH_2-$, $-(CH_2)_3-$ ó $-CH=CH-$ y R_1 y R_2 significan hidrógeno, halógeno, radicales alquilo
15. con 1-4 átomos de carbono, radicales alcoxi, radicales alquilmercapto con 1-4 átomos de carbono, radicales hidroxilo, nitro o amino ó trifluormetilo. Se ha descubierto ahora que estos compuestos tienen propiedades farmacológicas dignas de mención y que también en
20. el ensayo con animales permiten apreciar calidades de efecto que entre otras hacen deducir un considerable efecto antidepresivo en el hombre.

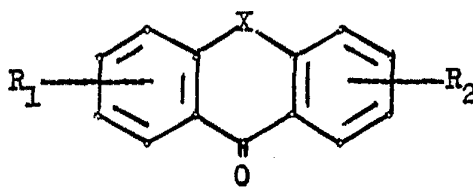
Los compuestos se pueden emplear como tales o en forma de sus sales con ácidos orgánicos



o inorgánicos no tóxicos.

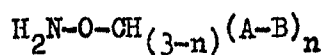
5. Ácidos adecuados para la formación de las sales son por ej. el ácido acético, propiónico, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, salicílico, naftalin-1,5-disulfónico, fórico y clorhídrico.

Los nuevos compuestos se obtienen según la presente invención haciendo reaccionar las cetonas de fórmula general



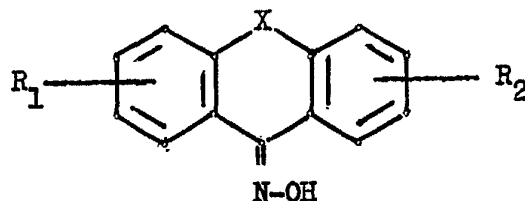
10. o bien sus cetales, cloruros o el correspondiente compuesto tio

1) con hidroxilaminas de fórmula general

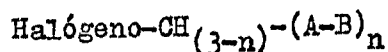


o

2) primeramente con hidroxilamina y las oximas formadas de fórmula general

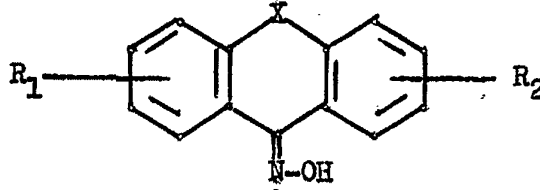


15. en forma de sales metálicas con haluros de fórmula general

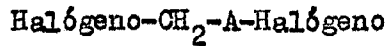




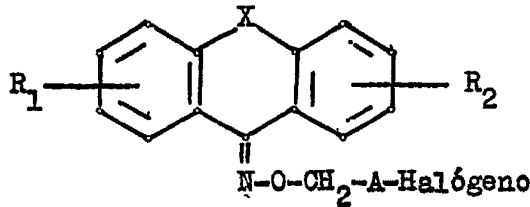
3) las oximas de fórmula general



parcialmente con dihaluros de fórmula general



5. y los compuestos obtenidos de fórmula



se hacen reaccionar a continuación con aminas de fórmula general



Ejemplo 1 -

10. Se disuelven 1,15 g de sodio en 100 ml de etanol absoluto, se introducen 10 g de 5-oximino-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno y se hierve durante una hora bajo reflujo. A continuación se gotean 6,4 g de cloruro β -dimetilaminoetílico a temperatura ambiente. Se calienta hasta hervir y se hierve durante

15. $1\frac{1}{2}$ horas bajo reflujo. Finalmente se evapora hasta secar, el residuo se disuelve en éter/agua y la fase etérica se lava con agua. Después de secar la fase etérica con potasa se obtiene de la solución con HCl el hidrocioruro del 5- β -dimetilaminoetoxiimino-



5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, p.f. 230°C

Ejemplo 2 -

- Se disuelven 1,15 g de Na en 100 ml de etanol absoluto, se introducen 10 g de 5-oximino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno, se hierve durante 1 hora bajo reflujo y se evapora hasta secar. El residuo se disuelve en dimetil formamida y una parte del disolvente se separa por destilación. La solución se enfría ahora a unos 20°C y se agregan 5,3 g de cloruro metilamino-etílico que se ha preparado por debajo de 10°C del correspondiente hidrocioruro mediante sobresaturación con potasa. A continuación se calienta durante 1½ horas a 100°C. Al seguir elaborando según el ejemplo 1 se obtienen 8,5 g de hidrocioruro del 5-β-metilaminoetoxiimino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno del p.f. 232-233°C.
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 3 -

- Se disuelven 1,15 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto, se introducen 11,9 g de 12-oximino-5,6,7,12-tetrahidro-dibenzo[a,d]cicloocteno y se hierve durante 1 hora bajo reflujo. A continuación se gotean 8,1 g de cloruro β-piperidino-etílico a temperatura ambiente. Se calienta lentamente hasta hervir y se hierve durante 2 horas bajo reflujo, se evapora entonces hasta secar, se recibe en ácido acético al 10%, se filtra de los componentes insolubles, se precipita la base mediante adición de sosa cáustica concentrada y se recibe en éter. Después de secar con potasa se evapora hasta secar, el residuo se disuelve en acetona, se agrega una so-
- 20.
- 25.
- 30.



- lución de ácido naftalín-1,5-disulfónico en acetona, con lo que se precipita la sal del 12- β -piperidino-etoxiimino-5,6,7-12-tetrahidro-dibenzo[\bar{a},\bar{d}]cicloocteno con ácido 1/2 naftalín-1,5-disulfónico en forma cristalina, P.f. 189 hasta 194°C. Rendimiento 10,4 g.
5. En forma análoga se obtienen con 6,7 g de cloruro β -dimetilaminopropílico 3,5 g de la sal del 12- β -dimetilaminoetoxiimino-5,6,7-12-tetrahidro-dibenzo[\bar{a},\bar{d}]cicloocteno con ácido 1/2 naftalindisulfónico del p.f. 190 hasta 193°C.
- 10.

Ejemplo 4 -

- Se disuelven 10,3 g de 5H-dibenzo[\bar{a},\bar{d}]cicloheptenon-(5) y 35,4 g de dihidrocloruro de β -dimetilaminoetoxiamina en 200 cc de piridina absoluta y se hierve durante 24 horas bajo reflujo. A continuación se evapora hasta secar, el residuo se recibe en ácido acético aprox. al 10% y la solución turbia se filtra. Mediante adición de sosa cáustica concentrada se precipita la base del filtrado, que se recibe en éter. Después de secar la solución con potasa se evapora, el residuo se vuelve a disolver en éter y mediante introducción de gas de HCl se precipita el hidrocloreuro del 5- β -dimetilaminoetoxiimino-5H-dibenzo[\bar{a},\bar{d}]ciclohepteno del p.f. 230°C. Rendimiento 11,7 g.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 5 -

- Se disuelven 1,15 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto y se introducen 10 g de 5-oximino-5H-dibenzo[\bar{a},\bar{d}]ciclohepteno. Esta solución se vierte en el plazo de 3 horas a una solución hirviendo de
- 30.

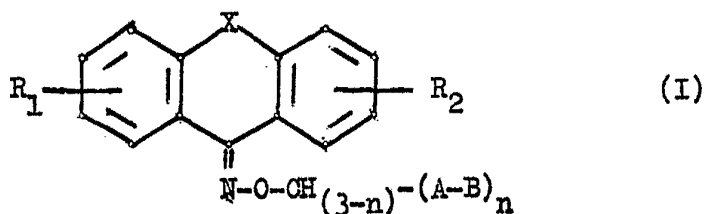


- 90 g de 1,2-dibromoetano en 200 cc de etanol absoluto. Se agita durante 3 horas bajo reflujo, se evapora en vacío hasta secar, el residuo se vierte a una solución de 3 g de metilamina en 150 cc de etanol absoluto y se calienta durante 9 horas en el autoclave a 120°C. A continuación se evapora hasta secar y se elabora en forma análoga a como descrito en el ejemplo 4. Se obtienen 9,6 g del hidrocloreuro del 5-β-metilaminoetoxiimino-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno del p.f. 232°C.

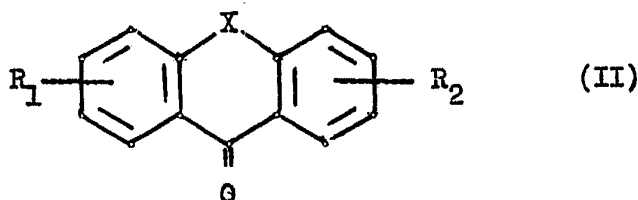
N O T A

- 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. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº F 47.635 IVb/12o de 10 de noviembre de 1965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE OXIMAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas de fórmula general I



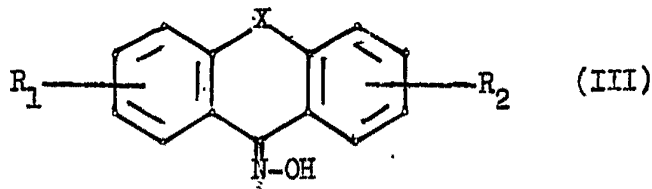
- en la que A significa una cadena saturada o sin saturar de alquileo con 0 - 6 átomos de carbono, B significa un radical amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, diciticloalquilamino, cicloalquilalquilamino, diciticloalquilalquilamino, alquil-
 5. arilamino, alquilaralquilamino, piperidino, pirrolidino, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, N-alquilpiperacino ó N-(2-hidroxi alquil)-piperacino, y n significa 1 ó 2 y X significa -CH₂-, -(CH₂)₃ ó
 10. -CH=CH- y R₁ y R₂ significan hidrógeno, halógeno- radicales alquilo con 1-4 átomos de carbono, radicales alcoxi, radicales alquilmercapto con 1-4 átomos de carbono- hidróxi, nitro o amino o trifluormetilo, caracterizado porque se hacen reaccionar cetonas
 15. de fórmula general II



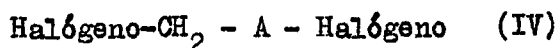
en la que R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado o bien sus cetales, cloruros o los



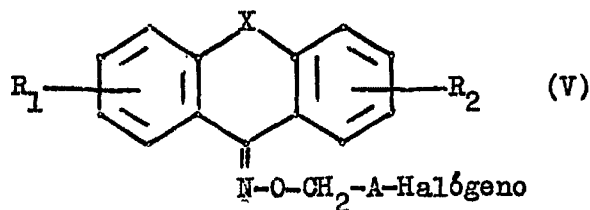
correspondientes tio-compuestos con hidroxilamina y las oximas formadas de fórmula general III



5. en la que R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado en forma de sus sales metálicas se hacen reaccionar parcialmente con dihaluros de fórmula general IV



10. en la que A tiene el significado anteriormente indicado y Halógeno significa un átomo de halógeno, y los compuestos formados de fórmula V



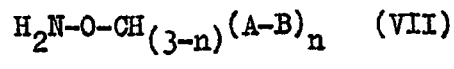
en la que R_1 , R_2 , A y Halógeno tienen el significado de antes, se hacen reaccionar a continuación con aminas de fórmula general VI



15. en la que B tiene el significado anteriormente indicado.



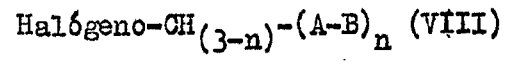
cación 1ª, caracterizado porque las cetonas de fórmula general II se hacen reaccionar con hidroxilamina de fórmula general



en la que n, A y B tienen el significado anteriormente indicado.

5.

3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las oximas de fórmula general III, en forma de sus sales metálicas se hacen reaccionar con haluros de fórmula general VIII



10.

en la que Halógeno, n, A y B tienen el significado de antes.

4ª - Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

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

Madrid, 9 NOV. 1968

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
P. P. Firmado: F. Hernández Ruiz

