

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 9945-Sp/I



338208

Memoria Descriptiva <sup>338208</sup>

sobre:

"Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas".

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

Es sabido que la reacción de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)oxapin- o bien -tiapin-11-onas con halogenuros de terc.-aminoalquimagnesio conduce a 11-(terc.-aminoalquilo)-11-hidroxi-6, 11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapinas o bien -tiapinas, que por disociación con agua

5.

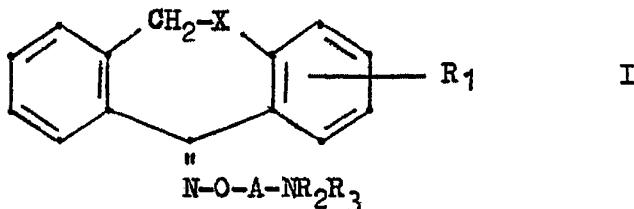
33820818



5. suministran los correspondientes compuestos 11-(ter.-aminoalquilideno) [K. Stach y F. Bickelhaupt, Mh. Chem. 93,896 (1962); E. Jucker, Angew. Chem. 75,524 (1963)]. Además es conocido que la alquilación básica de las oximas de 10,11-dihidro-5H-dibenz-(a,d)-ciclohepta-1,4-dien-5-onas suministra compuestos con efecto psicotrópico [DAS 1 198 353 y DAS 1 204 217].

10. Las oximas básicamente sustituidas de las 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin- o bien -tiapin-11-onas no se han conocido hasta ahora.

Se ha descubierto que las oximas básicamente sustituidas de las 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin- o bien -tiapin-11-onas de fórmula general I



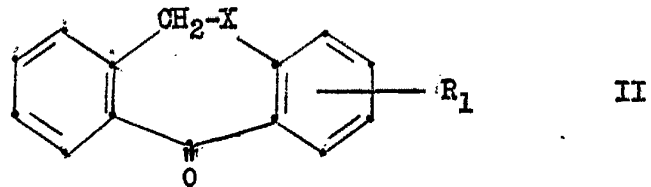
15. en la que X significa hidrógeno o azufre, R<sub>1</sub> hidrógeno, halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxilo, A una cadena alquilénica recta o ramificada con 2-6 átomos de carbono y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> hidrógeno y/o radicales alquilo y/o radicales aralquilo, pudiendo dos radicales alquilo estar también enlazados entre sí en forma anular directamente o a través de un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y llevando un átomo de nitrógeno que une los radicales alquilo, como tercer sustituyente, un radical alquilo o un radical hidroxialquilo, en caso dado esteri-

20.



33820818

ficado, se obtienen si, las oxapinonas o bien tiapino-  
nas de fórmula general II



en la que X y R<sub>1</sub> tienen el significado de arriba, se  
hacen reaccionar con (amino-alcoxi)-aminas de fórmula  
5. general III



en la que A, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indi-  
cado, o con las sales de estas (amino-alcoxi)-aminas de  
fórmula III.

10. El logro del procedimiento descrito según la  
presente invención se ha de considerar como sorprenden-  
te pues, según una publicación en la revista "Ange-  
wandte Chemie", 74,31 (1962), las 6,11-dihidro-dibenz-  
-(b,e)-oxapin- y -tiapin-11-onas no se pueden hacer reac-  
cionar con reactivos cetónicos.

15. La reacción descrita anteriormente, de las oxa-  
pinonas o bien tiapinonas de fórmula II con las (amino-  
-alcoxi)-aminas de fórmula III o bien sus sales, se efec-  
túa preferentemente en la zona de pH ácido. Como disol-  
ventes para esta reacción son adecuados, entre otros, el  
20. agua, los alcoholes, tales como por ejemplo el etanol o  
isopropanol, los éteres alifáticos y cicloalifáticos, ta-



les como por ejemplo el éter dietílico, el tetrahidrofurano o el dioxano, así como las mezclas de estos disolventes. Por lo general se trabaja a la temperatura de ebullición de estos disolventes. El valor del pH se puede ajustar por ejemplo mediante la introducción de gas ácido clorhídrico o mediante la adición de una solución de cloruro de hidrógeno en el disolvente empleado.

El procedimiento según la presente invención comprende también la obtención de las sales farmacológicamente compatibles de las oximas básicamente sustituidas de las 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin- o bien -tiapin-11-onas de fórmula I con ácidos inorgánicos por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico así como con ácidos orgánicos por ejemplo el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico.

Los compuestos que se obtienen según la presente invención poseen destacadas propiedades farmacodinámicas y se pueden emplear terapéuticamente en todas las formas de maníaco-depresivas así como en estados de depresión neuróticos y en aquellos que son debidos a agotamiento.

Ejemplo 1

21 g (0,1 moles) de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona y 15,85 g (0,12 moles de (2-dietilamino-etoxi)-amina se disuelven en 400 cc de etanol, la solución se acidifica con ácido clorhídrico etanólico hasta un pH de 3 y a continuación se deja hervir bajo reflujo durante la noche. Se agregan nuevamente 2,6 g (0,02 moles) de (2-dietilamino-etoxi)-amina, se vuelve a ajustar a un pH 3 con ácido clorhídrico etanólico y se hierve durante

338208, 18



otras 24 horas bajo reflujó. A continuación se separa el alcohol bajo destilación a vacío, el residuo se agita durante algunas horas con agua. Se aspira entonces de lo insoluble [ 8 g de oxapinona, punto de fusión 68° (Kofler-

5. bank) 7, el filtrado se alcaliniza con sosa cáustica y la base precipitada se recoge en éter. Se separa la fase etérea, se seca con sulfato sódico, se evapora y el residuo se destila a vacío: p.eb.<sub>0,3</sub> = 192-196°C, rendimiento 14,7 g (45,5 % de la teoría) de 11-(2-dietilamino-etoximino)-

10. 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina.

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324,4)	calculado	C 74,05	H 7,46	N 8,84
	hallado	C 73,94	H 7,55	N 8,36

El hidrocioruro preparado en metiletiloetona con ácido clorhídrico etanólico muestra el punto de fusión (metanol/éter): inexacto a 176 hasta 182°C.

15.

Según el ejemplo 1 se preparan además los siguientes compuestos:

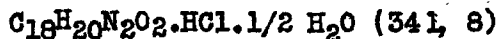
a) mediante reacción de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona con (2-dimetilamino-etoxi)-amina la 11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina. Punto de fusión: 114 hasta 116°C; rendimiento teórico del 41 %.

20.

El hidrocioruro, obtenido en acetona con ácido clorhídrico etéreo se disuelve difícilmente en agua, cristaliza en agua como semihidrato.

25.

Punto de fusión: 186 hasta 187°C.



calculado:	C 63,25	H 6,48	N 8,20	Cl <sup>-</sup> 10,38	H <sub>2</sub> O 2,64
hallado :	C 62,12	H 6,85	N 8,24	Cl <sup>-</sup> 10,24	H <sub>2</sub> O 2,70

30.

b) mediante reacción de 2-metoxi-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona con (2-dietilamino-etoxi)-amina la



338208

2-metoxi-11-(2-dietilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina.

Punto de ebullición<sub>0,15</sub>: 202 hasta 207°C; rendimiento teórico: 52 %.

5. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (354,5) calculado: N 7,90 OCH<sub>3</sub> 8,75  
hallado : N 7,72 OCH<sub>3</sub> 8,94

Punto de fusión del hidrocloreuro 201 hasta 203°C.

c) mediante reacción de 2-metil-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona con (2-dietilamino-etoxi)-amina la 2-metil-11-(2-dietilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina.

10.

Punto de ebullición<sub>0,2</sub>: 201 hasta 203°C; rendimiento teórico: 61 %.

15. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (338,5) calculado: C 74,51 H 7,74 N 8,27  
hallado : C 74,63 H 7,76 N 8,21

El hidrocloreuro preparado en acetona con ácido clorhídrico etereo funde a 176 hasta 177°C.

d) mediante reacción de 2-cloro-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona con (2-dietilamino-etoxi)-amina la 2-cloro-11-(2-dietilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina.

20.

El hidrocloreuro preparado en acetona con ácido clorhídrico etéreo tiene el punto de fusión (metanol/acetona): 189 hasta 191°C (tinte oscuro); rendimiento teórico: 51 %.

25.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl (395,3)  
calculado: N 7,08 Cl<sup>-</sup> 8,97 Cl total 17,94  
hallado : N 6,91 Cl<sup>-</sup> 9,42 Cl total 18,22

e) mediante reacción de 2-metoxi-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona con (2-dimetilamino-etoxi)-amina la

30.

338208<sub>18</sub>



2-metoxi-11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina.

Punto de fusión del hidrocloreuro (metanol/etanol): 226 hasta 227°C (descomposición).

- 5.  $C_{19}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$  (362,9) calculado: N 7,72 OCH<sub>3</sub> 8,55 Cl<sup>-</sup>9,77  
hallado : N 7,46 OCH<sub>3</sub> 8,32 Cl<sup>-</sup>9,77

Ejemplo 2

- 10. 22,6 g (0,1 moles) de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona se hacen reaccionar, en forma análoga al ejemplo 1, en etanol, a un pH 3 primeramente con 15,85 g (0,12 moles) y después de hervir durante la noche con otros 2,6 g (0,02 moles) de (2-dietilamino-etoxi)-amina. Se trabaja como se describe en el ejemplo 1 y se obtienen primeramente 8,7 g de tiapinona del punto de fusión 83° (Koflerbank). El residuo de la fase etérea se destila a vacío: punto de ebullición<sub>0,1</sub> = 198-204°C, rendimiento teórico: 16,4 g (48%) de 11-(2-dietilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina.

- 15.  $C_{20}H_{24}N_2OS$  (340,5) calculado: C 70,55 H 7,11 N 8,23  
S 9,42.  
hallado : C 70,86 H 7,39 N 8,08  
S 9,77

- 20. El hidrocloreuro preparado en metiletilcetona con ácido clorhídrico etéreo tiene el punto de fusión (metanol/éter): inexacto a 136 hasta 139°C.

- 25. Según el ejemplo 2 se preparan además los siguientes compuestos:  
(a mediante reacción de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona con (2-dimetilamino-etoxi)-amina la 11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina.
- 30.

338208

18 MAR. 1950



Punto de ebullición<sub>0,2</sub>: 190 hasta 195°C; rendimiento teórico: 37 %.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS (312,4) calculado: C 69,20 H 6,45 N 8,97 S 10,26  
hallado : C 69,78 H 6,50 N 8,64 S 10,10

5. El hidrocioruro preparado en acetona con ácido clorhídrico etéreo tiene el punto de fusión (metanol/éter) 208 hasta 209°C (descomposición).

b) mediante reacción de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona con (3-dimetilamino-propoxi)-amina la 11-(3-dimetilamino-propoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina.

Punto de ebullición<sub>0,2</sub>: 196 hasta 200°C; rendimiento teórico: 47 %.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS (326,5) calculado: C 69,89 H 6,79 N 8,58 S 9,83  
hallado : C 70,85 H 6,77 N 8,24 S 10,33

15. El hidrocioruro preparado en metiletilcetona con ácido clorhídrico etéreo tiene el punto de fusión (metanol/éter): 199 hasta 204°C (teñido marrón).

c) mediante reacción de 2-cloro-6, 11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona con (2-dietilamino-etoxi)-amina la 2-cloro-11-(2-dietilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina. La base en bruto se pudo separar, mediante cristalización fraccionada en éter de petróleo en los compuestos estereoisómeros, en una fracción de difícil solubilidad de punto de fusión 118 hasta 119°C; rendimiento teórico: aproximadamente 20 %.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>OS (374,9) calculado: N 7,47 S 8,55 Cl 9,46  
hallado : N 7,31 S 8,73 Cl 9,76

y en una fracción de más fácil solubilidad de punto de fusión 70 hasta 71°C; rendimiento teórico: aproximadamente 30 %. hallado: N 7,30 S 8,79 Cl 9,40

30.



- d) mediante reacción de 2-metil-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona con (2-dietilamino-etoxi)-amina la 2-metil-11-(2-dietilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina.
5. Punto de ebullición<sub>0,25</sub>: 219 hasta 221°C; rendimiento teórico: 59 %.

$C_{21}H_{26}N_2OS$  (354,5) calculado: N 7,90 S 9,04  
hallado : N 7,98 S 9,38

- El hidrocioruro obtenido en metiletilcetona con ácido clorhídrico etéreo tiene el punto de fusión (metiletilcetona): 174 hasta 179°C.
10. e) mediante reacción de 2-metil-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona con (2-dimetilamino-etoxi)-amina la 2-metil-11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-

15. -dibenz-(b,e)-tiapina.  
Punto de fusión del hidrocioruro (metanol/éter): 214 hasta 215°C (descomposición).  
 $C_{19}H_{22}N_2OS.HCl$  (362,9) calculado: N 7,72 S 8,83 Cl<sup>-</sup>9,77  
hallado : N 7,63 S 9,31 Cl<sup>-</sup>9,98

20. f) mediante reacción de 2-cloro-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona con (2-dimetilamino-etoxi)-amina la 2-cloro-11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina.

- Punto de fusión del hidrocioruro (metanol/éter): 251 hasta 252°C (descomposición)
- 25.

$C_{18}H_{19}ClN_2OS.HCl$  (383,4)  
calculado: N 7,31 S 8,36 Cl total 18,50 Cl<sup>-</sup>9,25  
hallado : N 7,31 S 8,59 Cl total 18,93 Cl<sup>-</sup>9,43

N O T A

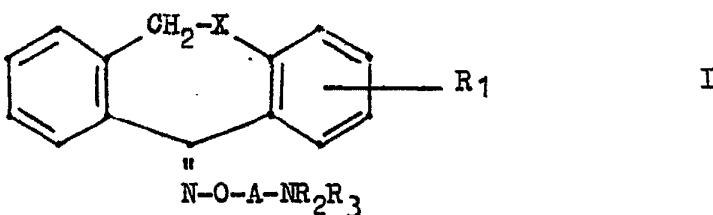
30. Descrita suficientemente la naturaleza del inven

- 10 -  
338208 18



to, 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, con fecha 18 de marzo de 1966, No. F 48 699 IVb/12q; 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, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE OXIMAS BÁSICAMENTE SUSTITUIDAS" caracterizándose por lo siguiente:

1a.- "Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas", de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin- o bien -tiapin-11-onas, de fórmula general

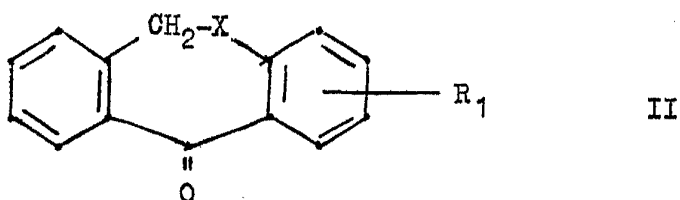


en la que X significa hidrógeno o azufre, R<sub>1</sub> hidrógeno, halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxilo, A una cadena alquilenica recta o ramificada con 2-6 átomos de carbono y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> hidrógeno y/o radicales alquilo y/o radicales aralquilo pudiendo dos radicales al-

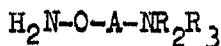


338208

5. quilos estar también enlazados entre sí, en forma de anillo, directamente o através de un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y llevando un átomo de nitrógeno que une los radicales alquilo, como tercer sustituyente, un radical alquilo o un radical hidroxil-alquilo, en caso dado esterificado, caracterizado porque se hace reaccionar las oxapinonas o bien tiapinonas de fórmula general:



10. en la que X y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, con (amino-alcoxi)-aminas de fórmula general:



en la que A, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado, o con las sales de estas (amino-alcoxi)-aminas de fórmula III.

15. 2a.- "Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

18 MAR. 1967

20. FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GÓMEZ ALEJO Y MODEI  
P.º Firmado: F. Hernández Ruiz