

770050

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Le A 9945-Sp./II.

339858



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas".

=====

Solicitante: FARBEFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLCHAFT, 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.-aminoalquilmagnesio conduce a 11-(ter.-aminoalquilo)-11-hidroxi-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapinas o bien tiapinas, que por disociación con agua

5.

339858

- 2 -

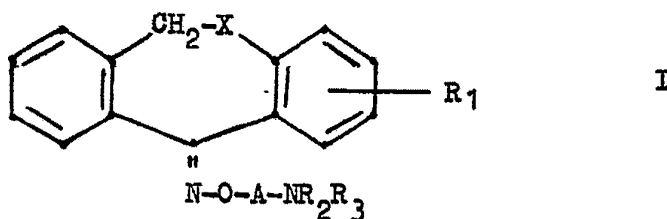


suministran los correspondientes compuestos 11-(terc.-aminoalquilideno). [K. Stach y F. Bickelhaupt. Mh.Chem. 93,896 (1962); E. Jucker, Angew. Chem. 75.524 (1963)].

5. 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



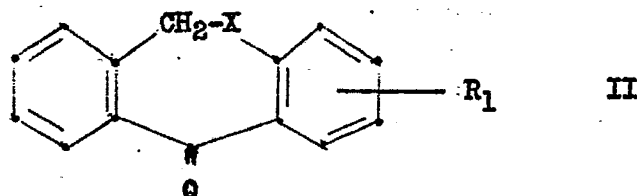
15. en la que X significa hidrógeno o azufre, R₁ hidrógeno, halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxilo, A una cadena alquilénica recta o ramificada con 2-6 átomos de carbono y R₂ y R₃ hidrógeno y/o radicales alquilo y/o radicales aralquilo, pudiendo dos radicales alquilo estar también enlazados 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 al-
- 20.

339858

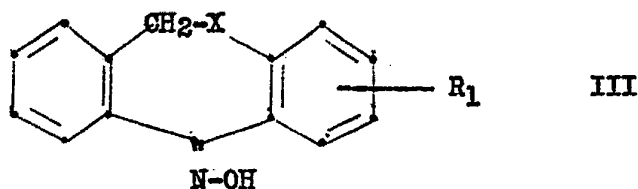
27



quilo o un radical hidroxil-alquilo, en caso dado esterificado, se obtienen sí, las oxapinonas o bien tiapinonas de fórmula general II



5. en la que X y R₁ tienen el significado de arriba, se transforman con hidroxilamina en las oximas de fórmula general III



en la que X y R₁ tienen el significado indicado más arriba, y estas oximas de fórmula III se hacen reaccionar a continuación con ésteres, capaces de reacción, de hidroxil-alquilaminas de fórmula general IV



10. en la que A, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado y Z significa el resto de un éster capaz de reacción, por ejemplo un átomo de halógeno, o el resto de un sulfato o sulfonato.

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

339858



- Las oxapinon-oximas o bien tiapinon-oximas de fórmula III, descritas anteriormente, se obtienen preferentemente mediante reacción de las oxapinonas o bien tiapinonas de fórmula II con un exceso de hidrocloreuro de hidroxilamina en piridina. Para ello se calienta varias horas hasta hervir, pero también se puede trabajar a temperaturas más elevadas en un recipiente bajo presión. La alquilación básica de las oximas de fórmula III con los ésteres capaces de reacción de las hidroxialquil-aminas de fórmula IV se puede realizar, entre otros, en agua, en alcoholes tales como por ejemplo el etanol o isopropanol, en cetonas alifáticas, tales como la acetona o la metiletacetona, en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, en ésteres alifáticos o cicloalifáticos así como en mezclas de estos disolventes. Las oximas de fórmula III se transforman para ello primeramente en sus sales alcalinas con amida alcalina, hidruro alcalino, hidróxido alcalino, alcoholato alcalino, carbonato alcalino. Por lo general se efectúa la reacción a la temperatura de ebullición de los disolventes.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

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.

- 25.
30. Los compuestos que se obtienen según la presente

339858



invención poseen destacadas propiedades farmacodinámicas y se pueden emplear terapéuticamente en todas las formas de maniaco-depresiva así como en estados de depresión neuróticos y en aquellos que son debidos a agotamiento.

5.

Ejemplo 1

10. 10,5 g (0,05 moles) de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-ona y 10,5 g (0,15 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina se hierven bajo reflujo en 100 cc de piridina durante tres días. A continuación se separa la piridina por destilación a vacío, el residuo se agita con agua, se aspira, se seca y se recristaliza en isopropanol.

15. Rendimiento teórico: 8,2 g (73 %) de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-on-oxima. punto de fusión: 201 hasta 202°C (teñido marrón)

$C_{14}H_{11}NO_2$ (225,3) calculado: C 74,66 H 4,92 N 6,22
hallado : C 74,28 H 5,16 N 6,00

20. 4,5 g (0,02 moles) de esta oxima se vierten bajo agitación a una solución de 0,69 g (0,03 átomo-gramo de sodio en 150 cc de etanol. Después de haberse formado una solución clara se agregan 3,22 g (0,03 moles) de cloruro de 2-dimetiletetilamina y se hierve durante 5 horas bajo reflujo. Ahora se separa el disolvente por destilación a vacío, el residuo se agita con agua y éter y la fase etérea se separa, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en acetona y con ácido clorhídrico etéreo se precipita un hidrocloreuro. Este se puede recristalizar en agua. Rendimiento teórico: 3,6 g (53 %). La

25.

30. sustancia es según el espectro infrarrojo y el punto de

- 6 -
339858



fusión, idéntica al semihidrato del hidrocioruro de la 11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina.

Según el ejemplo 1 se obtiene además el siguiente

5. te compuesto:

mediante preparación de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapin-11-on-oxima análogo al ejemplo 1 y reacción con cloruro de 2-etil-piperidina la 11-(2-piperidino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-oxapina. Punto de fusión del hidrocioruro (agua): 170 hasta 172°C.

10.

$C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ (372,9) calculado: C 67,64 H 6,76 N 7,51
Cl⁻ 9,51

hallado : C 67,74 H 6,74 N 6,93

Cl⁻ 9,77

15. Ejemplo 2

11,3 g (0,05 moles) de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-ona y 10,5 g (0,15 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina se hierven bajo reflujo en 100 cc de piridina durante 24 horas. A continuación se separa la piridina por destilación a vacío, el residuo se agita con agua, se aspira, se seca y se recristaliza en isopropanol.

20.

Punto de fusión: 223 hasta 225°C (descomposición); rendimiento teórico: 9,8 g (81 %) de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapin-11-on-oxima.

25.

$C_{14}H_{11}NOS$ (241,3)

calculado: C 69,68 H 4,59 N 5,81 S 13,29

hallado : C 69,65 H 4,77 N 5,53 S 13,20

30.

7,25 g (0,04 moles) de esta oxima se vierten agitando a una solución de 0,92 g (0,04 átomos-gramo de so

339858



5. dio en 200 cc de etanol. Después de que se ha formado una solución clara se agregan 4,3 g (0,04 moles) de cloruro de 2-dimetiletetilamina y se hierve durante 5 horas bajo reflujo. A continuación se separa el etanol por destilación a vacío, el residuo se agita con agua y éter, se separa la fase etérea, se seca y se evapora. El residuo se destila dos veces a vacío.

Punto de ebullición_{0,2}: 196 hasta 200°C; rendimiento teórico: 4,1 g (33 %).

10. Según el espectro infrarrojo de la base así como el punto de fusión del hidrocloreuro se observa que la sustancia es idéntica a la 11-(2-dimetilamino-etoximino)-6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-tiapina.

N O T A

15. 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

20. 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

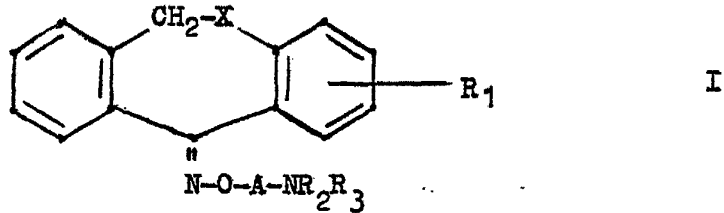
25. del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE OXIMAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1a.- "Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas", de 6,11-dihidro-dibenz-(b,e)-

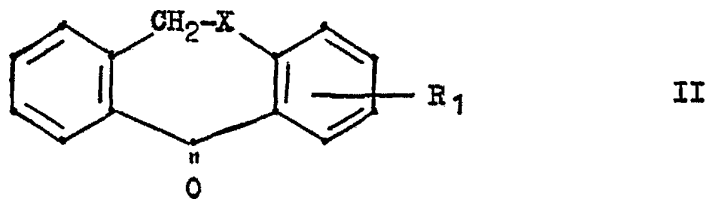
339858 87



-oxapin- o bien -tiapin-11-onas de fórmula general:

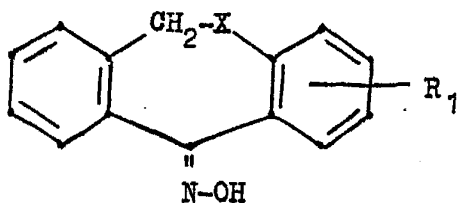


- en la que X significa hidrógeno o azufre, R₁ hidrógeno, halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxilo, A una cadena alquilénica recta o ramificada con 2-6 átomos de carbono y R₂ y R₃ hidrógeno y/o radicales alquilos y/o radicales aralquilo pudiendo dos radicales alquilos estar también enlazados entre sí, en forma de anillo, directamente o a través de un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y llevando un átomo de nitrógeno que una
5. los radicales alquilos, como tercer sustituyente, un radical alquilo o un radical hidroxil-alquilo, en caso
10. dado esterificado, caracterizado porque se hace reaccionar las oxapinonas o bien tiapinonas de fórmula general II,



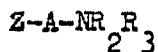
15. en la que X y R₁ tienen los significados arriba indicados, con hidroxilamina para dar las oxinas de fórmula general,

3398581



III

en la que X y R₁ tienen los significados arriba indicados, y ulteriormente estas oximas de fórmula III se hacen reaccionar con ésteres, capaces de reacción, de hidroxialquilaminas de fórmula general:



IV

5. en la que A, R₂ y R₃ tienen el significado de arriba y Z significa el resto de un éster capaz de reacción, tal como un átomo de halógeno o el resto de un sulfato o sulfonato.

10. 2ª.- "Procedimiento para la obtención de oximas básicamente sustituidas", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

27 ABR. 1967

Madrid

14.

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

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