

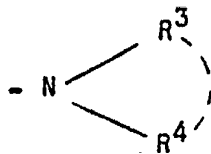


ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 445.169	10 AI
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA 21 SET. 1977			33 PAIS		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			57 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7C, CO7D; A61K			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETHERES OXIMAS Y DE SUS DERIVADOS AMONICOS CUATERNARIOS"								
71 SOLICITANTE (S) EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 30, Kereszturi ut BUDAPEST X (Hungria)								
72 INVENTOR (ES) Dr. Zoltán BUDAI; Aranka LAY; Tibor LEZSEI; Dr. Katalin GRASSER; Enikő SZIRT; Dr. Iboya KOSÓCZKY y Dr. Lujza E. PETŐCZ								
73 TITULAR (ES) el solicitante								
74 REPRESENTANTE VICTOR GIL VEGA								

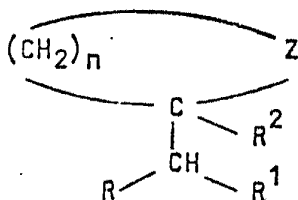


(VII)

5 en la que R³ y R⁴ indican conjuntamente una cadena alquílica nica C₄-C₇ que puede contener también otro heteroátomo de oxígeno o nitrógeno y la última puede llevar también un sustitutivo alquilo o bencilo C₁-C₃; y n representa un número entero de 3 a 10.

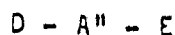
10 El ámbito de los nuevos éteres oximas de fórmula general I comprenda evidentemente también todos sus posibles estereoisómeros y mezclas de ellos.

Estos nuevos compuestos de fórmula I se producen, según la invención, mediante un procedimiento que se caracteriza en que un compuesto de la fórmula general IX



IX

20 en la que el significado de R, R¹ y R² es el mismo que el ya mencionado y Z representa un grupo =C=Y, un grupo -CH=CCI- ó un grupo =C=N-OH, teniendo Y el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general X



X

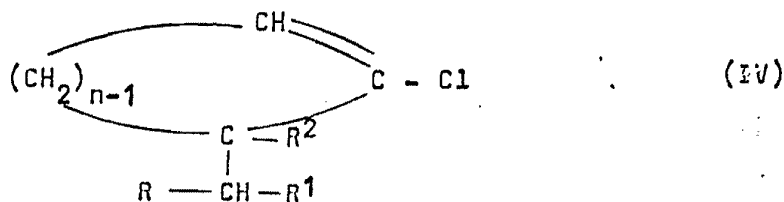
30 en la que A'' representa un grupo alquileno de cadena

en la que A y B tienen los mismos significados que antes,

Las cetonas de fórmula general II pueden producirse, por ejemplo, de la manera descrita en J. Am. Chem. Soc., 77, 624 /1955/ ó en J. Chem. Soc., 1955, 1126 en tanto que los derivados hidroxilaminos de fórmula general III pueden prepararse, por ejemplo, del modo descrito en J. Pharm. Sci. 58, 138 /1969/.

b) se hace reaccionar un compuesto de cloro de fórmula general IV:

10



15

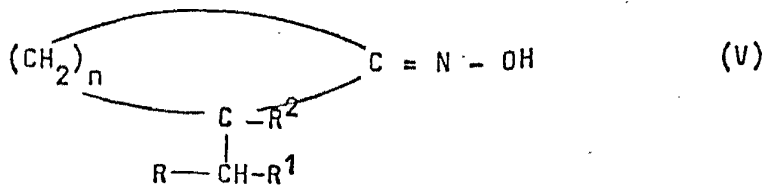
en la que R, R¹, R² y n tienen los mismos significados que antes, con un derivado hidroxilamino de fórmula general III, en la que A y B tienen los anteriores significados.

20

Los compuestos de fórmula general IV pueden prepararse reaccionando 2-(p-clorobenzal)-ciclohexanona con oxiclорuro de fósforo.

c) se hace reaccionar una oxima de fórmula general V:

25



30

en la que R, R¹, R² y n tienen los significados antes señalados, con un derivado alquilamino halogenado de fórmula general VI:



5

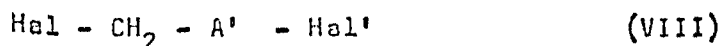
en la que Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente de cloro, en tanto que A y B tienen los significados antes indicados.

10

La oxima de fórmula general V puede producirse, por ejemplo, de la manera descrita en Org. Synth. Coll., Vol. II, pág. 70.

15

d) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general V, en la que R, R¹, R² y n tienen los mismos significados respectivos antes indicados, con un dihaloalcano de fórmula general VIII:



20

en la que Hal y Hal' representan los mismos o diferentes átomos de halógeno, en tanto que A' indica un grupo alquileo de cadena recta o ramificada C₁-C₃, y se amina el éter alquílico halogenado obtenido.

25

30

La reacción de los compuestos de fórmula general II y III (método a/) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente o mezcla de ellos, inertes en la reacción. Los disolventos inertes para la reacción son, por ejemplo los alcoholes, preferiblemente etanol, o piridina, trietilamina, etc. La temperatura de la reacción puede variarse dentro de límites muy amplios. Aunque la reacción tiene lugar, de acuerdo con nuestra experiencia, también a temperatura ambiente, puede alcanzarse el ritmo óptimo de reacción

en el punto de ebullición de la mezcla reactiva.

5 En la reacción de los compuestos de fórmulas generales IV y III (método b/), los compuestos pueden dejarse reaccionar en un disolvente inerte, en presencia de una base. Adecuados disolventes inertes son, por ejemplo, el éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc., o hidrocarburos aromáticos o alifáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, etc., en tanto que pueden aplicarse como bases la piridina, trietilamina, N-metil-morfolina, etc. La reacción puede efectuarse también sin ningún disolvente inerte, usando sólo la base como disolvente. La temperatura de la reacción puede variar se dentro de amplios límites. El límite superior está determinado por el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

15 Cuando los productos finales han de obtenerse mediante una reacción de los compuestos especificados por las fórmulas generales V y VI (método c/), la reacción ha de efectuarse en un disolvente inerte, en presencia de un agente condensador básico. Como disolventes inertes pueden mencionarse el benceno y sus homólogos, por ejemplo tolueno, xileno, cumol, etc. En este caso, se aplican preferiblemente amidas sódicas o hidruros sódicos como agentes condensadores. Evidentemente, puede conseguirse el mismo resultado mediante otras amidas o hidruros metálicos alcalinos. En ese caso, resultó ser lo más adecuado el uso de alcoholes, tales como etílico, propílico o, butílico. Cuando se aplica un hidróxido alcalino como agente condensador, también puede usarse agua como disolvente.

30 Cuando los compuestos de fórmula general I se producen reaccionando compuestos de fórmula general V

con los de fórmula general VIII (método d/), la reacción puede efectuarse en un disolvente o mezcla de ellos, inertes para la reacción. Pueden mencionarse como disolventes inertes el benceno y sus homólogos, tales como tolueno, xileno, cumol, etc. En este caso, pueden usarse amida sódica o hidruro sódico como agentes condensadores. Puede conseguirse el mismo resultado aplicando un metal alcalino como agente condensador, pero en tal caso se usa convenientemente etanol como disolvente. La aminación del éster alquílico halogenado obtenido se efectúa bajo presión en un autoclave, en presencia de la correspondiente amina.

Los compuestos de fórmula general I pueden convertirse de manera conocida en sales amónicas cuaternarias o de adición ácidas. Para la preparación de las sales de adición ácidas, pueden aplicarse preferiblemente ácidos fisiológicamente tolerables, tales como haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metano-sulfónico, ácido succínico etc. Para preparar compuestos amónicos cuaternarios, se dejan reaccionar los compuestos de fórmula general I con compuestos adecuados para la cuaternarización, por ejemplo con un éster de ácido metano-sulfónico o haluro alquílico.

La actividad biológica de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención ha sido probada mediante una serie de ensayos diversos. De los efectos observados, los efectos analgésicos locales, espasmolíticos, inhibidores de mortalidad por nicotina, tetrabenazino-antagónicos y tetracospasmo-inhibidores fueron los más importantes.

Se investigó el efecto analgésico local sobre

el nervio isquiádico de ratas por medio del método de Truant y d'Amato (Truant, S.P. y Wiedling, S.: Acta Chirurg. Scand. 116, 351 /1958/). La lidocaína sirvió de sustancia de referencia. El número de animales que mostraron parálisis motriz típica y la duración de este efecto, fueron anotados.

En la siguiente Tabla I, se indican la eficacia relativa referida a la lidocaína, y la duración del efecto tras la aplicación de concentraciones del 0,5% y 1,0% de aquélla. Se muestran asimismo los valores de toxicidad observados tras una administración oral.

Tabla I

Compuesto (en el Ejemplo)	LD ₅₀ mg/kg	Eficacia relativa	Duración, minutos (0.5 %)	Duración, minutos (1.0 %)
10	210	1,8	94	127
2	430	3,2	72	111
8	450	1,8	68	96
9	950	2,1	88	113
1	560	1,7	99	115
11	450	1,1	66	129
18	680	1,7	92	160
Lidocaína	220	1,0	28	52

$$\text{Eficacia relativa} = \frac{\text{EC}_{50} \text{ Lidocaína}}{\text{EC}_{50} \text{ compuesto examinado}}$$

Se determinó el efecto espasmolítico sobre músculos no estriados en el íleon de ratas aisladas, por el método de Brock y colaboradores (Brock, N., Geks, J. y Lorenz, D.: Arch. Exper. Path. u. Pharmacol. 215, 492 /1952/) aplicando papaverina como sustancia de referencia. Para caracterizar la eficacia de los compuestos individuales, se muestran en la Table II las eficacias relacionadas con la de la papaverina y los valores de LD₅₀ observados tras una administración oral.

Table II

Compuesto (en el Ejemplo)	LD ₅₀ vía oral	Eficacia relativa
14	325	3,01
21	650	2,43
13	550	2,42
27	650	2,21
16	1000	1,96
2	430	1,73

Papaverina 367 1,00

EC₅₀ papaverina

Eficacia relativa = $\frac{\text{EC}_{50} \text{ papaverina}}{\text{EC}_{50} \text{ compuesto examinado}}$

EC₅₀ compuesto examinado

Se determinó la inhibición de mortalidad por nicotina en ratones por el método de Stone (Stone, C.A. y colaboradores: Arch. Intern. Pharmacodynamic 117, 419 /1958/) en grupos de diez ratones cada uno, con administración oral.

Los resultados se indican en la Tabla III.

Tabla III

	Compuesto (en el Ejemplo)	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	Índice terapéutico
5	15	1450	40	36,3
10	38	600	47	12,8
	5	1450	43	33,7
	29	600	56	10,7
	25	650	43	15,1
	7	400	11	36,4
15	47	1900	100	19,0
	51	1200	40	30,0
	53	1000	70	14,3
20	Trihexifenidil (Artano)	365	40	9,13

$$\text{Índice terapéutico} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$$

El efecto antiepiléptico fue investigado en ratones, con administración oral. Se provocó un máximo electroshock (MES) por medio de electrodos corneales, aplicando el conocido método de Swinyard (Swinyard y colaboradores: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319-330 /1952/). Se examinó el efecto sobre el tetracor-espasmo por el método modificado de Banziger y Hane (Banziger, R. y Hane, L.D.: Arch. Int.

Pharmacodyn. 167, 245-249 /1967/). Los resultados se indican en la Tabla IV.

Tabla IV

5

Compuesto (en el Ejemplo)	LD ₅₀ mg/kg	Máximo electro shock, ED ₅₀ mg/kg	Índice terapéutico	Inhibición totracor- ospasmo, ED ₅₀ mg/kg	Índice terapéutico	
10	5	1450	150	9,7	50	29,0
	32	1500	300	5,0	270	5,6
	4	620	105	5,9	74	8,4
15	Trimetadión (Ptimal)	2100	490	4,3	400	5,3

15

El efecto antagonístico de la tetrabenazina-reserpina fue investigado en ratones, por grupos de diez animales en cada uno, con administración oral. Se anotó la inhibición o suspensión del efecto de la dosis máxima observada y se calcularon los valores de ED₅₀ sobre la base de las curvas de dosis frente a efecto. Los resultados se muestran en la Tabla V.

20

Tabla V

Compuesto (en el Ejemplo)	LD ₅₀ mg/kg	Antagonismo tetrabenazina ED ₅₀ mg/kg	Índice terapéu- tico	Antagonismo reserpina ED ₅₀ mg/kg	Índice terapéu- tico	
25	16	1000	70	14,3	80	12,5
	1	560	80	7,0	27	20,7
	38	600	120	5,0	18	33,0
30	30	900	34	26,5	Más de 100	5,0

30

Tabla V (continuación)

Compuesto (en el Ejemplo)	LD ₅₀ mg/kg	Antagonismo tetrabenazina ED ₅₀ mg/kg	Indice terapéu tico	Antagonismo reserpina ED ₅₀ mg/kg	Indice terapéu tico	
5	32	1500	22	68,2	Más de 100	15,0
	4	620	7	88,6	Más de 130	4,8
	53	1000	28	36,0	Aproxima damente 250	4
10	Amitripti lina	225	13	17,3	65	3,5

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus métodos de preparación se ilustran adicionalmente con ayuda de los siguientes Ejemplos no limitativos.

15

Ejemplo 1

2-benzal-1-(3'-dimetilaminopropoximino)-ciclohexano.

20 Se añade a gotas, a 85°C y bajo agitación continua, una solución de 20,1 g (0,1 mol) de 2-benzal-ciclohexanona-oxima en 200 ml de tolueno anhidro a una suspensión de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico en 50 ml de tolueno anhidro. La mezcla se mantiene durante 2 horas a 130°C y, continuando la agitación, se añade una solución
25 de 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico en tolueno anhidro al 40%. Tras calentar la mezcla durante otras 6 horas, se enfría la solución toluénica a 30° C, se lava con 100 ml de agua y se extrae con una solución acuosa de 15 g (0,1 mol) de ácido tartárico o con una cantidad
30 equivalente de ácido clorhídrico acuoso diluido. La solución

acuosa enfriada a 0-5°C se alcaliniza a un pH de 10 con hidróxido amónico y la base oleosa que se separa es extractada con dicloroetano. Tras destilar el disolvente, se fracciona el residuo bajo vacío.

5 Producción: 19,6 g (68,6%); p.e., 182-186°C a 0,4 torr.
Fumarato: p.f., 134-135°C.

Análisis: $C_{22}H_{30}N_2O_5$

Calculado: C, 65,81%; H, 7,53%; N, 6,98%

Observado: C, 65,61%; H, 7,65%; N, 7,03%

10

Ejemplo 2

2-benzal-1-(2'-diethylaminoetoxiimino)-ciclohexano.

15 Se proceda de acuerdo con el Ejemplo 1, con la diferencia de que, en lugar de cloruro dimetilaminopropílico, se aplican 14,9 g (0,11 mol) de cloruro dietilaminoetilico.

Producción: 16,8 g (62,4%) de un aceite amarillo.

P.e.: 192-196°C a 0,4 torr.

20 Fumarato: p.f., 110-112°C.

Análisis: $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 66,33%; H, 7,74%; N, 6,72%

Obsorvado: C, 66,16%; H, 7,87%; N, 6,75%

25

Ejemplo 3

2-benzal-1-(2'-dimetilaminoetoxiimino)-ciclohexano.

30 Se proceda de acuerdo con el Ejemplo 1, con la diferencia de que, en lugar de cloruro dimetilaminopropílico, se aplican 11,8 g (0,11 mol) de cloruro dimetilami

noetílico.

Producción: 20 g (73,9%) de un aceite amarillo.

P.e.: 174-176°C a 0,3 torr.

Fumarato: p.f., 140-142°C.

5 Análisis: $C_{21}H_{28}N_2O_5$

Calculado: C, 64,92%; H, 7,27%; N, 7,21%

Observado: C, 64,92%; H, 7,16%; N, 7,27%

Ejemplo 4

10 2-benzal-1-(N-bencilpiperazinilpropoxiimino)-
ciclohexano.

Se añade a gotas, a 85°C y con agitación,
una solución de 20,1 g (0,1 mol) de 2-benzalciclohexanona-
oxima en 200 ml de tolueno anhidro a una suspensión de 2,4 g
15 (0,1 mol) de hidruro sódico en 50 ml de tolueno anhidro. Se
mantiene la mezcla durante dos horas a 130°C y luego se añe
de una solución de 27,8 g (0,11 mol) de cloruro de N-bencil
piperazinilpropilo en 50 ml de tolueno anhidro. Se mantiene
la mezcla durante 12 horas a 130°C y luego se enfría y agi-
20 ta con una solución de 35 g de ácido tartárico en 150 ml de
agua. Se enfría la fase acuosa a 0-5°C y se alcaliniza a un
pH 10 con hidróxido amónico. Después de su extractado con
diclorometano, se destila el disolvente y se procesa la fase
cruda residual a fumarato sin ninguna destilación.

25 Producción: 35 g (84,3%)

Difumarato: p.f., 196°C

Citrato: p.f., 125-126°C

Malcinato: p.f., 190°C (bajo descomposición)

Tartrato: p.f., 198-200°C

30 Iodometilato: p.f., 134-135°C (bajo descomposición)

Hidrocloruro: p.f., 211-212°C

Análisis: C₃₅H₄₃N₃O₉

Calculado: C, 64,70%; H, 6,67%; N, 6,46%

Observado: C, 64,35%; H, 6,70%; N, 6,38%

5

Ejemplo 5

2-benzal-1-(N-metilpiperazinilpropoxiimino)-ciclohexano.

10 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 4, con la diferencia de que, en lugar de cloruro de N-bencilpiperazinilpropilo, se aplican 19,5 g (0,11 mol) de cloruro de N-metilpiperazinilpropilo.

Producción: 27,4 g (80,5%)

Difumarato: p.f., 192°C

15 Análisis: C₂₉H₃₉N₃O₉

Calculado: C, 60,71%; H, 6,85%; N, 7,32%

Observado: C, 60,58%; H, 7,28%; N, 7,36%

Ejemplo 6

20 2-benzal-1-(3-morfolinopropoxiimino)-ciclohexano.

25 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 4, con la diferencia de que, en lugar de cloruro de N-bencilpiperazinilpropilo, se aplican 18,0 g (0,11 mol) de N-(γ-cloropropil)morfolina.

Producción: 30,5 g (93%)

Fumarato: p.f., 133-134°C

Análisis: C₂₄H₃₂N₂O₆

Calculado: C, 60,87%; H, 7,20%; N, 6,20%

30 Observado: C, 60,44%; H, 7,35%; N, 6,32%

Ejemplo 7

1-(2'-aminoctoxiimino)-2-benzalciclohexano.

A una solución de metilato sódico preparada a partir de 9,2 g (0,4 mol) de metal sódico y 200 ml de etanol anhidro, se añaden a temperatura ambiente 20,1 g (0,1 mol) de 2-benzalciclohexanona oxima y 23,2 g (0,2 mol) de hidrocloreuro de β -cloroetilamina. Se agite la mezcla durante cuatro horas a temperatura ambiente, se separa luego el cloruro sódico por filtración y se evapora la solución bajo vacío. Se mezcla el residuo con agua, se extrae con cloroformo y se evapora.

Producción: 25 g (50%)

Semifumarato: p.f., 165°C

Análisis: $C_{17}H_{22}O_3N_2$

Calculado: C, 67,50%; H, 7,30%; N, 9,27%

Observado: C, 67,45%; H, 7,18%; N, 9,35%

Ejemplo 8

2-benzal-1-(2'-dimetilaminoctoxiimino)-ciclo-pentano.

Se prepara una sal sódica del modo habitual a partir de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico y 18,7 g (0,1 mol) de 2-benzalciclo-pentanonona en un medio toluénico y luego se deja reaccionar con 11,8 g (0,11 mol) de cloruro de dimetilaminooctilo. Seguidamente se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 16,1 g (62,2%) de un aceite amarillo

P.c., 172-174°C a 0,3 torr.

Fumarato: p.f., 125-127°C

Análisis: $C_{20}H_{26}N_2O_5$

Calculado: C, 64,18%; H, 7,00%; N, 7,48%
Observado: C, 64,33%; H, 7,13%; N, 7,43%

Ejemplo 9

5 2-benzal-1-(2'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclopentano.

Se prepara una sal sódica a partir de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico y 18,7 g (0,1 mol) de 2-benzal ciclopentanona oxima en un medio toluénico y luego se deja reaccionar con 18,2 g (0,17 mol) de cloruro dimetilamino-propílico. Seguidamente se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

10 Producción: 23,65 g (57,9%) de un aceite viscoso amarillo
P.e.: 193-194°C a 0,4 torr.

15 Fumarato: p.f., 122-124°C

Análisis: $C_{21}H_{28}N_2O_5$

Calculado: C, 64,95%; H, 7,26%; N, 7,21%
Observado: C, 64,93%; H, 7,20%; N, 7,08%

Ejemplo 10

20 2-benzal-1-(2'-diethylaminoetoxiimino)-ciclopentano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 18,7 g (0,1 mol) de 2-benzalciclopentanona oxima y 14,9 g (0,11 mol) de cloruro de dietilaminoetilo, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

25 Producción: 26,8 g (75%)

P.e.: 178-180°C a 0,3 torr.

Fumarato: p.f., 123-124°C

30 Análisis: $C_{22}H_{30}N_2O_5$

Calculado: C, 65,65%; H, 7,51%; N, 6,96%
Observado: C, 65,83%; H, 7,67%; N, 6,95%

Ejemplo 11

2-benzal-1-(2'-diisopropilaminoetoxiimino)-
ciclopentano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 18,7 g (0,1 mol) de 2-benzal-ciclopentanona oxima y 18,01 g (0,11 mol) de cloruro de diisopropilaminoetilo, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 18,7 g (59,4%)

P.e.: 197-198°C a 0,3 torr.

Fumarato: p.f., 123-125°C

Análisis: $C_{24}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 66,97%; H, 7,96%; N, 6,51%

Observado: C, 66,73%; H, 7,95%; N, 6,46%

Ejemplo 12

2-benzal-1-(2'-dimetilaminoetoxiimino)-ciclo-
heptano.

Se procede del modo especificado en el Ejem-
plo 1, con la diferencia de que se aplican 21,5 g (0,1 mol)
de 2-benzal-cicloheptanona y 11,9 g (0,11 mol) de cloruro de
dimetilaminoetilo.

Producción: 20 g (69,6%)

Fumarato: p.f., 130-132°C

Análisis: $C_{22}H_{30}N_2O_5$

Calculado: C, 65,60%; H, 7,52%; N, 6,98%

Observado: C, 65,60%; H, 7,73%; N, 6,87%

Ejemplo 13

2-benzal-1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-cicloheptano.

5 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 1, con la diferencia de que, en lugar de 2-benzalciclohexanona oxima, se aplican 21,5 g (0,1 mol) de 2-benzalcicloheptanona oxima.

Producción: 16,7 g (72,4%) de un aceite amarillo
P.e.: 170-180°C a 0,2 torr.

10 Fumarato: p.f., 134-135°C

Análisis: $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Calculado: C, 66,34%; H, 7,74%; N, 6,72%

Observado: C, 66,23%; H, 7,80%; N, 6,66%

Ejemplo 14

15

2-benzal-1-(2'-diisopropilaminoetoxiimino)-cicloheptano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 21,5 g (0,1 mol) de 2-benzalcicloheptanona oxima y
20 17,95 g (0,11 mol) de cloruro de diisopropilaminoetilo, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 26,0 g (76,2%) de un aceite amarillo

Fumarato: p.f., 132-134°C

Análisis: $C_{26}H_{38}N_2O_5$

25 Calculado: C, 68,08%; H, 8,35%; N, 6,11%

Observado: C, 68,16%; H, 8,46%; N, 6,07%

Ejemplo 15

30

1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-2-(p-clorobenzal)-cicloheptano.

Se procede del modo especificado en el Ejemplo 1, con la diferencia de que, en lugar de 2-benzalciclohexanona oxima, se aplican 24,9 g (0,1 mol) de 2-(p-clorobenzal)-cicloheptanona oxima.

5 Producción: 16,06 g (60,1%) de un aceite amarillo

Fumarato: p.f., 159-160°C

Análisis: $C_{23}H_{31}ClN_2O_5$

Calculado: C, 61,22%; H, 6,94%; N, 6,22%; Cl, 7,86%

Observado: C, 61,44%; H, 7,09%; N, 6,12%; Cl, 7,86%

10

Ejemplo 16

1-(3'-dimetilaminopropoxilino)-2-(p-metoxibenzal).

15 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 1, con la diferencia de que, en lugar de 2-benzalciclohexanona oxima, se aplican 24,5 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibenzal)-cicloheptanona oxima.

Producción: 15,6 g (67,5%) de un aceite amarillo

Fumarato: p.f., 133-135°C

20 Análisis: $C_{24}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 64,57%; H, 7,67%; N, 6,27%

Observado: C, 64,39%; H, 7,84%; N, 6,18%

Ejemplo 17

25 1-(2'-diethylaminoetoxilino)-2-(o-metoxibenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(o-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 14,9 g (0,11 mol) de cloruro dietilaminoético, se
30 procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 21 g (65,1%)

Fumarato: p.f., 142-143°C

Ciclamato: p.f., 126-127°C

Análisis: $C_{24}H_{34}N_2O_6$

5 Calculado: C, 64,50%; H, 7,64%; N, 6,28%

Observado: C, 64,02%; H, 8,08%; N, 6,23%

Ejemplo 18

10 1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-2-(o-metoxi
benzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

15 Producción: 22,6 g (71,6%)

P.e.: 165-190°C a 0,05 torr.

Fumarato: p.f., 122-123°C

Análisis: $C_{23}H_{32}N_2O_6$

Calculado: C, 63,66%; H, 7,45%; N, 6,48%

20 Observado: C, 63,78%; H, 7,67%; N, 6,42%

Ejemplo 19

25 1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-2-(m-metoxi
benzal)-ciclohexano

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(m-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 20,2 g (39,3%)

30 Fumarato: p.f., 115-116°C

Análisis: $C_{23}H_{32}N_2O_6$

Calculado: C, 63,86%; H, 7,45%; N, 6,48%

Observado: C, 63,42%; H, 7,27%; N, 6,45%

Ejemplo 20

5

1-(2'-metil-3'-dimetilaminopropoxiimino)-2-(p-metoxibenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 16,5 g (0,11 mol) de cloruro dimetilamino-isobutílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

10

Producción: 22,4 g (68%)

P.e.: 139°C a 0,05 torr.

Fumarato: p.f., 153-154°C

15

Análisis: $C_{24}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 64,74%; H, 7,66%; N, 6,26%

Observado: C, 64,34%; H, 7,73%; N, 6,30%

Ejemplo 21

20

1-(2'-metil-3'-dimetilaminopropoxiimino)-2-(o-metoxibenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(o-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 16,5 g (0,11 mol) de cloruro dimetilamino-isobutílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

25

Producción: 30,0 g (90%)

Fumarato: p.f., 159-160°C

Meloinato: p.f., 113-114°C

Análisis: $C_{24}H_{34}N_2O_6$

30

Calculado: C, 64,74%; H, 7,66%; N, 6,26%

Observado: C, 64,25%; H, 7,54%; N, 6,38%

Ejemplo 22

5 1-(N-metilpiperazinilpropoxiimino)-2-(o-metoxibenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(o-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

10 Producción: 35,2 g (95%)

Fumarato: p.f., 189-191°C

Análisis: $C_{30}H_{41}N_3O_{10}$

Calculado: C, 59,69%; H, 6,85%; N, 6,96%

Observado: C, 59,43%; H, 7,00%; N, 6,92%

15

Ejemplo 23

1-(N-metilpiperazinilpropoxiimino)-2-(m-metoxibenzal)-ciclohexano.

20 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(m-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro de N-metilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

Producción: 31,2 g (84,2%)

Fumarato: p.f., 187-189°C

25 Análisis: $C_{30}H_{41}N_3O_{10}$

Calculado: C, 59,69%; H, 6,85%; N, 6,96%

Observado: C, 59,45%; H, 7,00%; N, 6,81%

Ejemplo 24

30

1-(N-metilpiperazinilpropoxiimino)-2-(p-metoxibenzal)-ciclohexano.

xibenzal)-ciclohexano.

5 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro de N-metilpiperazinilpropilo, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

Producción: 30,5 g (82,5%)

Fumarato: p.f., 190°C

Análisis: $C_{30}H_{41}N_3O_4$

Calculado: C, 59,69%; H, 6,65%; N, 6,96%

10 Observado: C, 59,54%; H, 6,65%; N, 6,92%

Ejemplo 25

1-(N-bencilpiperazinilpropoxiimino)-2-(m-metoxibenzal)-ciclohexano.

15 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(m-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 27,0 g (0,11 mol) de cloruro N-bencilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

Producción: 21,3 g (95,5%)

20 Difumarato: p.f., 195-197°C

Análisis: $C_{36}H_{45}N_3O_4$

Calculado: C, 63,61%; H, 6,67%; N, 6,18%

Observado: C, 63,90%; H, 6,78%; N, 6,12%

Ejemplo 26

25

1-(2'-metil-3'-(4"-metilpiperazinilpropoxiimino)-2-(p-metoxibenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 21,0 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperaziniliso

30

butílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

Producción: 32,5 g (84,4%)

Difumarato: p.f., 186-190°C

Análisis: $C_{31}H_{43}N_3O_{10}$

5 Calculado: C, 60,28%; H, 7,01%; N, 6,81%

Observado: C, 59,92%; H, 7,25%; N, 6,74%

Ejemplo 27

10 1-(N-metilpiperazinilpropoxiimino)-2-(3',
4'-dimetoxibenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 26,1 g (0,1 mol) de 2-(3',4'-dimetoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

15

Producción: 34,1 g (85%)

Difumarato: p.f., 186-188°C

Análisis: $C_{31}H_{43}N_3O_{11}$

Calculado: C, 58,76%; H, 6,84%; N, 6,63%

20 Observado: C, 58,58%; H, 6,64%; N, 6,61%

Ejemplo 28

1-(N-metilpiperazinilpropoxiimino)-2-(3',
4',5'-trimetoxibenzal)-ciclohexano.

25

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 29,1 g (0,1 mol) de 2-(3',4',5'-trimetoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

30

Producción: 39,0 g (90,5%)

Difumarato: p.f., 185-186°C

Ciclamato: p.f., 166-167°C

Análisis: $C_{32}H_{45}N_3O_{12}$

Calculado: C, 57,92%; H, 6,83%; N, 6,33%

5 Observado: C, 58,24%; H, 7,00%; N, 6,30%

Ejemplo 29

1-(N-bencilpiperazinilpropoxiimino)-2-(3',4',5'-trimetoxibenzal)-ciclohexano.

10 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 29,1 g (0,1 mol) de 2-(3',4',5'-trimetoxibenzal)-ciclohexanona oxima y 27,6 g (0,11 mol) de cloruro N-bencilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

15 Producción: 46,5 g (92%)

Difumarato: p.f., 188-189°C

Análisis: $C_{30}H_{49}N_3O_{12}$

Calculado: C, 61,6%; H, 6,7%; N, 5,7%

Observado: C, 61,5%; H, 6,9%; N, 5,63%

20

Ejemplo 30

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,5 g (0,1 mol) de 2-(p-clorobenzal)-ciclohexanona oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico, se procede completamente igual que en el Ejemplo 4.

25

Producción: 24,3 g (76%)

Fumarato: p.f., 142-143°C

Análisis: $C_{22}H_{29}ClN_2O_5$

Calculado: C, 60,47%; H, 6,69%; Cl, 8,11%; N, 6,41%

30 Observado: C, 60,67%; H, 6,87%; Cl, 8,2%; N, 6,43%

Ejemplo 31

1-(dimetilaminopropoxiimino)-2-(m-clorobenzal)-
ciclohexano.

5 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,5 g (0,1 mol) de 2-(m-clorobenzal)-ciclohexanona oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 23,0 g (72%)

Fumarato: p.f., 142-144°C

10 Análisis: $C_{22}H_{29}ClN_2O_5$

Calculado: C, 60,47%; H, 6,69%; Cl, 8,11%; N, 6,41%

Observado: C, 60,56%; H, 6,90%; Cl, 8,20%; N, 6,22%

Ejemplo 32

15 1-(dimetilaminopropoxiimino)-2-(o-clorobenzal)-
ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,5 g (0,1 mol) de 2-(o-clorobenzal)-ciclohexanona oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

20

Producción: 21,5 g (67,2%)

Fumarato: p.f., 112-113°C

Análisis: $C_{22}H_{29}ClN_2O_5$

Calculado: C, 60,47%; H, 6,69%; Cl, 8,11%; N, 6,41%

25 Observado: C, 60,25%; H, 6,47%; Cl, 8,10%; N, 6,35%

Ejemplo 33

2-bencil-1-(2'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexano.

30 Se procede del modo especificado en el Ejem-

plo 1, partiendo de las siguientes sustancias: 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 20,2 g (0,1 mol) de 2-bencilciclohexanona oxima y 11,83 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminoéfilico.

5 Producción: 20,4 g (74,5%)
p.e.: 174-176°C a 0,3 torr.
Fumarato: p.f., 133-134°C
Análisis: $C_{21}H_{30}N_2O_5$
Calculado: C, 64,52%; H, 7,75%; N, 7,18%
10 Observado: C, 64,71%; H, 7,80%; N, 7,15%

Ejemplo 34

2-bencil-1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexano.

15 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 1, partiendo de las siguientes sustancias: 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 20,2 g (0,1 mol) de 2-bencilciclohexanona oxima y 13,36 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico.

20 Producción: 23,7 g (82,3%)
p.e.: 172-174°C a 0,4 torr.
Fumarato: p.f., 134-136°C
Análisis: $C_{22}H_{32}N_2O_5$
Calculado: C, 65,4%; H, 8,32%; N, 6,97%
25 Observado: C, 65,5%; H, 8,10%; N, 6,95%

Ejemplo 35

DL-2-bencil-1-(2'-metil-3'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexano.

30 Se procede del modo especificado en el Ejemplo

plo 1, partiendo de las siguientes sustancias: 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 20,2 g (0,1 mol) de 2-bencilciclohexanona oxima y 14,91 g (0,11 mol) de cloruro 2-metil-3-dimetilaminopropílico.

5 Producción: 24,1 g (80,0%)

P.e.: 150-155°C a 0,05 torr.

Fumarato: p.f., 166-167°C

Análisis: $C_{23}H_{34}N_2O_5$

Calculado: C, 66,1%; H, 8,15%; N, 6,7%

10 Observado: C, 66,3%; H, 8,29%; N, 6,6%

Ejemplo 36

DL-2-(p-metoxibencil)-1-(2'-metil-3'-dimetilaminopropoxi)-ciclohexano.

15 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 1, partiendo de las siguientes sustancias: 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,63 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibencil)-ciclohexanona oxima y 14,91 g (0,11 mol) de cloruro 2-metil-3-dimetilaminopropílico.

20 Producción: 26,9 g (81,0%)

P.e.: 168-170°C a 0,05 torr

Análisis: $C_{24}H_{36}N_2O_6$

Calculado: C, 64,3%; H, 8,10%; N, 6,25%

Observado: C, 64,4%; H, 8,25%; N, 6,18%

25

Ejemplo 37

2-(p-metoxibencil)-1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexano.

30 Se procede del modo especificado en el Ejemplo 1, partiendo de las siguientes sustancias: 2,4 g (0,1 mol)

de hidruro sódico, 23,63 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibencil)-ciclohexanona oxima y 13,36 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico.

Producción: 22,65 g (72%)

5 P.e.: 184-185°C a 0,4 torr

Fumarato: p.f., 89-91°C

Análisis: $C_{23}H_{34}N_2O_6$

Calculado: C, 63,75%; H, 7,80%; N, 6,45%

Observado: C, 63,50%; H, 7,76%; N, 6,45%

10

Ejemplo 38

2-benzal-1-(2'-dimetilaminoetoxiimino)-ciclo
pentano.

15 Se hierven durante tres horas 34,4 g (0,2 mol) de 2-benzalciclopentanona y 35,4 g (0,2 mol) de hidrocloreto de dimetilaminoetoxiamina en una mezcla de 300 ml de etanol anhidro y 150 ml de piridina y luego se evapora la mezcla bajo vacío. Se alcaliniza el residuo, se extrae la base con cloroformo y luego se separa el disolvente por destilación.

20

Producción: 50 g (95,2%)

Fumarato: p.f., 126-127°C

Análisis: $C_{20}H_{26}N_2O_5$

Calculado: C, 64,18%; H, 7,00%; N, 7,48%

25 Observado: C, 64,03%; H, 7,25%; N, 7,39%

Ejemplo 39

2-benzal-1-(2'-metil-3"-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexeno.

30

Se procede del modo especificado en el Ejem-

plo 1, con la diferencia de que, en lugar de cloruro dimetilaminopropílico, se aplican 16,5 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminoisobutílico.

Producción: 21 g (70%) de un aceite amarillo

5 P.e.: 182°C a 0,4 - 0,5 torr.

Fumarato: p.f., 77-78°C

Citrato: p.f., 98-99°C

Iodometilato: p.f., 163-164°C

Análisis: $C_{23}H_{32}N_2O_5$

10 Calculado: C, 66,35%; H, 7,74%; N, 6,72%

Observado: C, 66,18%; H, 7,82%; N, 6,66%

Ejemplo 40

15 2-benzal-1-(2'-metil-3'-(4"-metilpiperazínil)-propoxiimino)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 20,1 g (0,1 mol) de 2-benzalciclohexanona oxima y 20,76 g (0,11 mol) de cloruro 2-metil-3-(4'-metilpiperazínil)-propílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

20 Producción: 29,5 g (83.) de un aceite amarillo pálido.

Difumarato: p.f., 190-191°C

Análisis: $C_{30}H_{41}N_3O_9$

Calculado: C, 61,31%; H, 7,03%; N, 7,15%

Observado: C, 61,15%; H, 7,19%; N, 7,20%

25

Ejemplo 41

2-(p-metoxibenzal)-1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexano.

30 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,1 g (0,1 mol) de 2-(p-metoxibenzal)-ciclohexano-

na oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminopropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.
Producción: 24,5 g (77,5%)

Fumarato: p.f., 125-126°C

5

Análisis: $C_{23}H_{32}N_2O_6$

Calculado: C, 63,94%; H, 7,92%; N, 6,47%

Observado: C, 64,00%; H, 7,83%; N, 6,41%

Ejemplo 42

10

2-(m-clorobenzal)-1-(3'-(4"-metilpiperazinil)-propoxiimino)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,5 g (0,1 mol) de 2-(m-clorobenzal)-ciclohexanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

15

Producción: 26,8 g (71,4%)

Difumarato: p.f., 194-196°C

Análisis: $C_{29}H_{38}ClN_5O_9$

Calculado: C, 57,25%; H, 6,3%; Cl, 5,84%; N, 6,4%

20

Observado: C, 57,10%; H, 6,2%; Cl, 5,73%; N, 6,29%

Ejemplo 43

2-(o-clorobenzal)-1-(3'-dimetilaminoetoxiimino)-ciclohexano.

25

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,5 g (0,1 mol) de 2-(o-clorobenzal)-ciclohexanona oxima y 11,8 g (0,11 mol) de cloruro dimetilaminoetílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 23,38 g (76,25%)

30

Fumarato: p.f., 126-128°C

Análisis: $C_{21}H_{24}ClN_2O_5$

Calculado: C, 59,64%; H, 5,72%; Cl, 8,39%; N, 6,62%

Observado: C, 59,52%; H, 5,90%; Cl, 8,40%; N, 6,58%

Ejemplo 44

5

2-(p-clorobencil)-1-(3'-(4"-metilpiperazinil)-propoxiimino)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,74 g (0,1 mol) de 2-(p-clorobencil)-ciclohexanona

10 oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazinilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 33,8 g (89,5%)

Difumarato: p.f., 194-195°C

Análisis: $C_{29}H_{40}ClN_3O_9$

15 Calculado: C, 57,09%; H, 6,60%; Cl, 5,31%; N, 6,89%

Observado: C, 57,13%; H, 6,82%; Cl, 5,77%; N, 6,84%

Ejemplo 45

20

2-(p-clorobencil)-1-(3'-dimetilaminopropoxiimino)-ciclohexano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 23,7 g (0,1 mol) de 2-(p-clorobencil)-ciclohexanona oxima y 13,3 g (0,11 mol) de cloruro dimetileminopropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

25 Producción: 25,4 g (79%) de un aceite amarillo.

P.e.: 160°C a 0,2 torr.

Fumarato: p.f., 143-144°C

Análisis: $C_{22}H_{31}ClN_2O$

Calculado: C, 62,25%; H, 7,37%; Cl, 8,35%; N, 3,30%

30 Observado: C, 62,37%; H, 7,40%; Cl, 8,27%; N, 3,28%

Ejemplo 46

2-benzal-1-(3'-(4"-metilpiperazini)-propoxi-
mino)-cicloheptano.

5 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 21,5 g (0,1 mol) de 2-benzalcicloheptanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazini-propílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

Producción: 26,5 g (72,5%)

Difumarato: p.f., 196-197°C (bajo descomposición)

10 Análisis: $C_{30}H_{41}N_3O_9$

Calculado: C, 61,31%; H, 7,03%; N, 7,15%

Observado: C, 61,20%; H, 6,94%; N, 7,10%

Ejemplo 47

15 2-benzal-1-(3'-(4"-metilpiperazini)-propoxi-
mino)-ciclopentano.

Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 18,7 g (0,1 mol) de 2-benzalciclopentanona oxima y 19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazini-propílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 1.

20 Producción: 31,3 g (95,8%)

Difumarato: p.f., 205-206°C (bajo descomposición)

Análisis: $C_{28}H_{37}N_3O_9$

Calculado: C, 60,09%; H, 6,66%; N, 7,51%

25 Observado: C, 59,82%; H, 6,50%; N, 7,53%

Ejemplo 48

2-benzal-1-(2'-dimetilaminoetoxiimino)-ciclo-
Hexano.

30 Se hierven durante varias horas 20,23 g

(0,1 mol) de 2-benzalciclohexatona y 17,7 g (0,1 mol) de hidrocloreuro de dimetilaminoetoxiamina en una mezcla de 150 ml de etanol anhidro y 75 ml de piridina anhidra y luego se separan los disolventes bajo vacío. Se alcaliniza el residuo de la evaporación a un pH 10 con una solución acuosa de un hidróxido alcalino, se extrae la base con dicloroetano y luego se libera el extracto del disolvente. Producción: 22,3 g (81,5%) de un aceite amarillo pálido. P.e.: 174-176°C a 0,3 torr.

La 2-benzalciclohexatona que sirve de sustancia de partida se prepara como sigue.

Se dejan reaccionar durante tres horas, al punto de ebullición de la mezcla, 60 g (0,565 mol) de benzaldehído recién destilado y 101,5 g (0,69 mol) de ciclohexatona, en presencia de 20 g de hidróxido potásico, en 350 ml de agua; se enfría luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se neutraliza con 70 ml de ácido clorhídrico al 10%. Seguidamente se extrae la mezcla con 3 x 50 ml de dicloroetano, se combinan los extractos y se separa el disolvente bajo vacío. Se purifica el residuo mediante fraccionamiento en vacío. Producción: 112,5 g (62,5%) de un aceite amarillo de lenta cristalización. P.e.: 152-157°C a 0,4 torr.

Ejemplo 49

2-(p-clorobenzal)-1-(3'-dimetilaminopropoximino)-ciclohexano.

Se mantienen 17,6 g (0,08 mol) de 2-(p-clorobenzal)-ciclohexanona durante una hora a 100°C con 65 ml de

oxicloruro de fósforo y luego se separa el exceso de éste último mediante destilación en vacío a 50°C. Se trata el residuo a una temperatura de 0 a 10°C con 65 ml de piridina anhidra y 19,8 g (0,11 mol) de dihidrocloruro de 3'-di
5 metilaminopropoxiamino, se mantiene luego la mezcla durante una hora a 50°C y se hierve durante otra hora. Se disuelve el residuo en algún agua y se alcaliniza con solución 2N de hidróxido sódico. Después de su extractado con 3 x 35 ml de dicloroetano, se destilan las soluciones combinadas dicloroetánicas bajo vacío hasta que se separa el
10 disolvente.

Producción: 27,2 g (85,1) de un aceite amarillo viscoso
Fumarato: p.f., 142-143°C

Ejemplo 50

15

2-benzel-1-(2'-metil-3'-(4"-metilpiperazil)-propoxiimino)-ciclohexano.

Se añade gota a gota a 85°C y bajo continua
agitación, una solución de 20,1 g (0,1 mol) de 2-benzelciclohexanona oxima en 200 ml de tolueno anhidro, a una sus-
20 pensión de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico en 50 ml de tolueno anhidro. Después de hervir la mezcla de reacción durante dos horas, se añaden 18,86 g (0,11 mol) de 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano y vuelve a hervirse durante unas ho-
25 ras la mezcla reactiva. Después de enfriarla a 80°C, se añade gota a gota una solución de 11 g (0,11 mol) de N-metilpiperazina en 20 ml de tolueno anhidro y se mantiene la mezcla reactiva durante otras 6 horas a esta temperatura. Después de su enfriamiento y lavado con agua, se vierte una
30 solución de 22 g de ácido fumérico en 220 ml de etanol anhi

dro sobre la solución toluénica, se enfría la mezcla y se separan por filtración los cristales precipitados. Producción en difumarato: 48 g (81,7%); p.f., 190-191°C. El producto es idéntico al descrito en el Ejemplo 40.

5

Ejemplo 51

Difumarato de 1-(N-metilpiperazinilpropoxi-imino)-2-benzal-ciclooctano.

10 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sé-
dico, 22,9 g (0,1 mol) de 2-benzalciclooctanona oxima y
19,5 g (0,11 mol) de cloruro N-metilpiperazinilpropílico,
se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

Producción: 33,8 g (95%)

Fumarato: p.f., 206-207°C

15 Análisis: $C_{31}H_{43}N_3O_9$

Calculado: C, 61,08%; H, 7,20%; N, 6,98%

Observado: C, 61,38%; H, 7,05%; N, 6,92%

Ejemplo 52

20 Fumarato 1-(N-dimetilaminoetoxiimino)-2-(p-
nitrobenzal)-ciclohexano.

Partiendo de 17,7 g (0,1 mol) de hidroclo-
ruro de dimetilaminoetoxianina y 23,1 g (0,1 mol) de 2-(p-
nitrobenzal)-ciclohexanona, se procede del modo especifica-
do en el Ejemplo 40.

25

Producción: 21 g (70%)

Fumarato: p.f., 148-150°C

Análisis: $C_{21}H_{27}N_3O_6$

Calculado: C, 60,42%; H, 6,52%; N, 10,07%

30 Observado: C, 60,57%; H, 6,48%; N, 9,92%

Ejemplo 53

Difumarato de 2-benzal-(3'-(4"-bencilpiperaz
zinil)-propoxiimino)-ciclopentano.

5 Partiendo de 2,4 g (0,1 mol) de hidruro sódico, 18,7 g (0,1 mol) de 2-benzalciclopentanona oxima y 27,8 g (0,11 mol) de cloruro N-bencilpiperazininilpropílico, se procede del modo especificado en el Ejemplo 4.

Producción: 37,4 g (94%)

Difumarato: p.f., 210-211°C

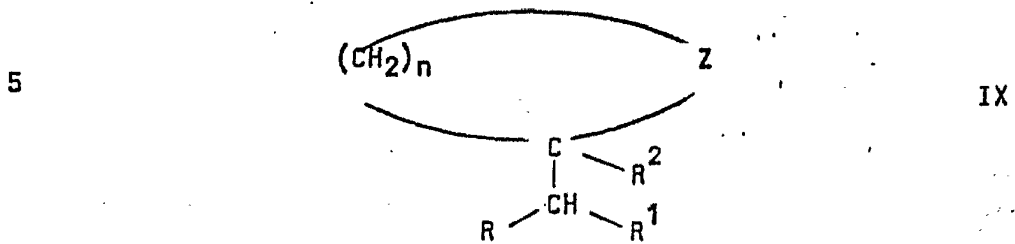
10 Análisis: $C_{34}H_{41}N_3O_9$

Calculado: C, 64,22%; H, 6,50%; N, 6,61%

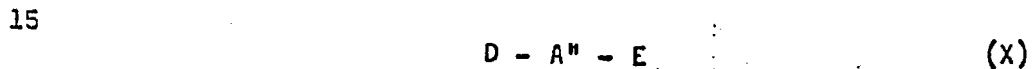
Observado: C, 64,12%; H, 6,61%; N, 6,60%

15 Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no - limitativo.

mero entero de 3 a 10; caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IX:



10 en la que el significado de R, R y R es el mismo que el ya mencionado y Z representa un grupo = C = Y, un grupo -CH = CCl- ó un grupo = C = N - OH, teniendo Y el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general X:



20 en la que A'' representa un grupo alquileo de cadena recta o ramificada, D tiene el mismo significado asignado más arriba a β o representa un átomo de Halógeno, y E representa un grupo aminoxi, un átomo de Halógeno o un grupo halógeno metileno, procediéndose, si se desea, a la aminación del éter alquílico halógenado así obtenido y, si se desea y es posible, la conversión del compuesto obtenido de fórmula general I en una sal de adición ácida

25 terapóuticamente tolerable o en un derivado amónico cuaternario o bien, si se desea, a la liberación de la base de un compuesto de fórmula general I obtenido en forma de sal.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

NUEVOS ETÉRES OXIMAS Y DE SUS DERIVADOS AMONICOS CUATER
NARIOS".

Tal y como se deja descrito en la memoria
precedente, que consta de 41 hojas foliadas y mecanogra
fiadas por una sola de sus caras.

5

Madrid, 13 de Febrero de 1976

P.A. de EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

Victor Gil Vega:

