

407319

27 K



P. 52.230.-  
3.01.2 OA/6168-827

F.E. 12-5-75

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>CO7D/A61K</u>
--

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, ARNHEM, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS  
DE IMIDAZOLIDINA BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS" (Clase In-  
ternacional CO7d A61k)



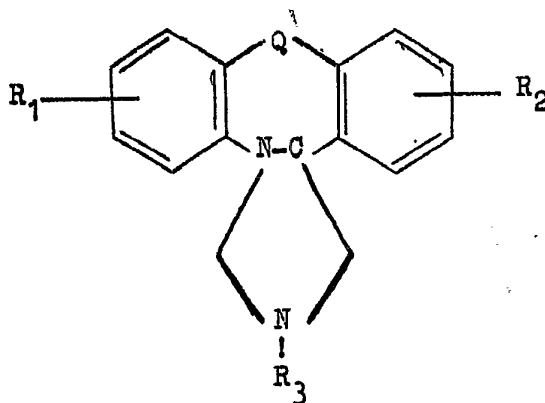
La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazolidina biológicamente activos. Más particularmente, se refiere a tetrahidro-dibenzo-imidazo-fenantridinas, -azepinas y -azocinas.

5 Por la patente británica 1.173.783, se conocen compuestos que difieren de los compuestos de acuerdo con la presente invención por el hecho de que poseen un anillo de piperazina en lugar de un anillo de imidazolidina.

10 Estos derivados conocidos de piperazina poseen actividad antihistamínica y antiserotónica.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los presentes derivados de imidazolidina de la fórmula general:

15



I

20

en la que

25

$R_1$  y  $R_2$  = hidrógeno, hidroxilo, halógeno, al-

407319



cohilo o alcoxi con 1-6 átomos de carbono, aciloxi con 1-8 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo,

$R_3$  = hidrógeno, un grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo aralcoholo con 7-9 átomos de carbono, y

Q = un enlace simple, un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , o un grupo  $-\text{CH}-$ , en el que R representa

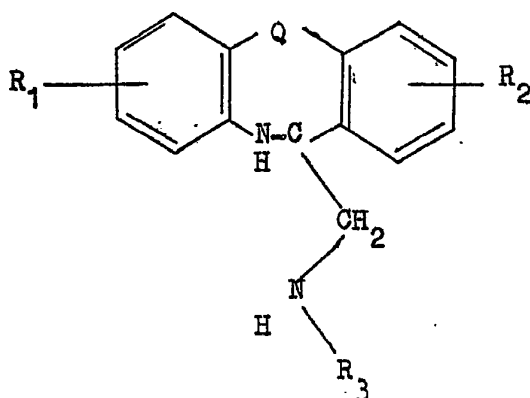
!

hidrógeno o un grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono, así como sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, compuestos de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables y óxidos en el nitrógeno ( $\text{N}^2$ ) de los mismos, poseen una actividad mucho más intensa que dichos derivados de piperazina conocidos. Además de ello, la toxicidad de los compuestos de la presente invención es muy pequeña.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por cualquier método utilizado comúnmente para este tipo de compuestos. Sin embargo, se preparan de modo muy conveniente a partir de una sustancia que tenga la fórmula general:

25

13.11.72

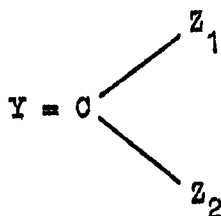


II

5

10 o una sal por adición de ácido de la misma, en la que Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados que se han indi cado con anterioridad.

La sustancia de partida II se cicliza por  
 cierre de anillo mediante una reacción de condensación  
 15 con un reactivo de la fórmula general:



III

20

en la cual Y representa hidrógeno (H<sub>2</sub>), oxígeno o azu  
 fre, y Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son grupos reactivos y/o fácilmente se  
 parables en una tal reacción de condensación (grupos  
 25 eliminables). Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> pueden ser grupos iguales o di-

407319



ferentes.

Si Y representa hidrógeno,  $Z_1$  y  $Z_2$  representan preferiblemente grupos halógeno o hidroxilo. Reactivos que pertenecen a esta clase de sustancias son, por ejemplo: cloruro de metileno, bromuro de metileno y metilen-diol (= solución acuosa de formaldehído).

Si Y representa oxígeno o azufre, los restos más apropiados para  $Z_1$  y  $Z_2$  son halógeno, el grupo  $-NR_4R_5$ , en el que  $R_4$  y  $R_5$  pueden ser hidrógeno, un radical hidrocarburado, un grupo acilo o, juntos, un sistema de anillo heterocíclico, y ulteriormente el grupo  $OR_6$  ó  $SR_6$ , en el que  $R_6$  representa hidrógeno, un radical hidrocarburado, un radical sulfonilo, un radical carbonilo, un radical arilo sustituido, etc. Reactivos adecuados que pertenecen a esta clase de sustancias son, por ejemplo, fosgeno, tiofosgeno, ésteres halofórmicos, tales como cloroformiato de etilo, ésteres de ácido carbónico tales como carbonato de dietilo, derivados de urea, tales como urea, tiourea ó  $N,N'$ -carbonil-diimidazol, etc.

Preferiblemente, se utilizan como reactivo en la presente reacción de condensación haluro de metileno o formaldehído, debido a que dichos compuestos permiten obtener directamente el producto final deseado de acuerdo con la invención.



Si se utilizan reactivos en los que Y representa oxígeno o azufre, el compuesto resultante debe reducirse adicionalmente para obtener el producto final deseado. Para una tal reducción se puede utilizar cualquier agente reductor apropiado, por ejemplo hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, o diborano. Dicha reducción se puede llevar a cabo también catalíticamente por hidrogenación en presencia de un metal o un compuesto metálico.

Si  $Z_1$  y/o  $Z_2$  representan halógeno, usualmente se añade a la mezcla de reacción un agente capaz de fijar el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de condensación, tal como piridina, trietilamina, etc.

Las sustancias de partida de fórmula general II se conocen, por ejemplo, a través de la memoria descriptiva de patente británica 1.173.783, anteriormente mencionada.

La reacción de condensación se puede llevar a cabo en cualquier disolvente apropiado. En los casos en que se utiliza haluro de metileno como reactivo (III), se da preferencia especial a un disolvente polar apropiado tal como sulfóxido de dimetilo, sulfolano o acetonitrilo. Es también posible, sin embargo, llevar a

407319

17



cabo la condensación exclusivamente en el reactivo, por ejemplo cloruro de metileno o solución acuosa de formaldehído, es decir, en ausencia de disolvente. En ciertos casos, p.ej. si se utiliza urea como reactivo, la condensación se puede llevar a cabo en estado de fusión.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la invención se preparan de la manera convencional haciendo reaccionar la base libre con un ácido farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico o ácido benzoico.

Los compuestos de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general I, por ejemplo, con un haluro de alcohol inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), preferiblemente yoduro de metilo.

Los óxidos en el nitrógeno  $N^2$  de los compuestos de acuerdo con la invención se preparan por oxidación de los compuestos I con, por ejemplo,  $H_2O_2$  ó un perácido, tal como ácido perclórico.

De la fórmula general I anterior, se deduce

407319



que los compuestos de acuerdo con la invención poseen un átomo de carbono quiral. Por consiguiente, son posibles antípodas ópticos, los cuales forman también parte de esta invención. Dichos antípodas ópticos se pueden aislar a partir de la mezcla racémica de acuerdo con la fórmula I. Es también posible desdoblar el producto de partida II y llevar a cabo la reacción de condensación después de ello, o bien desdoblar un producto intermedio en la síntesis de los compuestos I.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención obtenidos después de la reacción de condensación se pueden convertir evidentemente en otros compuestos de acuerdo con la invención.

Así, un sustituyente situado en uno o ambos núcleos de fenilo (de la fórmula I) se puede convertir de una manera convencional en otro sustituyente, por ejemplo, un grupo hidroxil en un grupo alcoxi, hidroxil en halógeno, hidroxil en aciloxil, etc.

El sustituyente ( $R_3$ ) en el átomo de nitrógeno  $N^2$  se puede obtener por alquilación o aralcohilación del átomo de nitrógeno no sustituido ( $R_3 = H$ ) o por acilación del átomo de nitrógeno no sustituido seguida por una reducción del resto carbonílico de un compuesto así obtenido.

25 Es también totalmente evidente y bien cono-

407319

17



cida en la técnica la conversión del átomo de nitrógeno N<sup>2</sup> (de la fórmula I) sustituido con alcohol o con aralcoholo en el átomo de nitrógeno no sustituido, por ejemplo por calentamiento con éster del ácido clorofórmico, seguido por hidrólisis del compuesto así obtenido.

Además de las actividades antiserotónica y antihistamínica ya mencionadas con anterioridad, los compuestos de acuerdo con la invención poseen también una actividad CNS, especialmente propiedades sedantes, y una actividad anti-úlceras. Se pueden administrar tanto por vía oral como por vía parenteral, preferiblemente en una dosis diaria comprendida entre 0,01 y 1 mg por kg de peso corpóreo. Mezclados con sustancias auxiliares apropiadas, los compuestos se pueden comprimir para convertirlos en unidades de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas y tabletas recubiertas. Se pueden transformar también en cápsulas mezcladas con sustancias auxiliares, si se desea. Por medio de líquidos, los compuestos se pueden aplicar en forma de preparaciones inyectables tales como soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los compuestos que se administran preferiblemente, son:

2,6-dimetil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-imi-



dazo[3,4-a]-azepina,

2(N)-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[c,f]-imi

dazo[3,4-a]-azepina racémica,

(-)-2(N)-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[c,f]-

5 -imidazo[3,4-a]-azepina,

2(N)-metil-1,2,3,9,10,14b-hexahidro-dibenzo[c,g]-imi

dazo[3,4-a]-azocina.

Más generalmente, los compuestos de la fórmula  
la general I, en los que Q representa un grupo  $\begin{matrix} -\text{CH}-(\text{R} = \text{H}), \\ | \\ \text{R} \end{matrix}$ ,

10

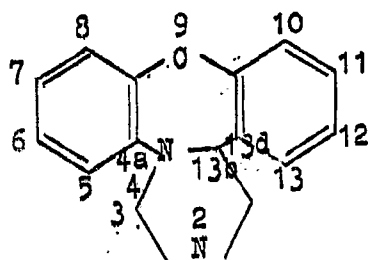
se prefieren a los otros compuestos de fórmula I.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar  
la preparación de los compuestos de acuerdo con la in-  
vención.

15

En los ejemplos, se han utilizado la nomen-  
clatura y la numeración siguientes:

20



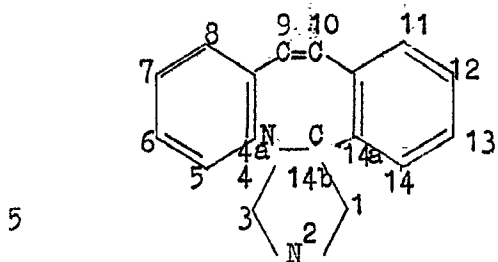
2,3,9,13b-tetrahidro-  
-1H-dibenzo[c,f]-imi  
dazo[3,4-a]-azepina, o  
1,2,3,13b-tetrahidro-imi  
dazo[3,4-a]-morfantri  
dina

25

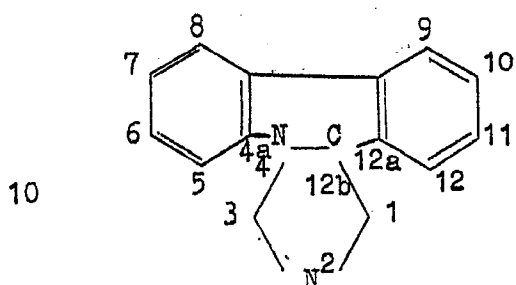
13.11.72

407319

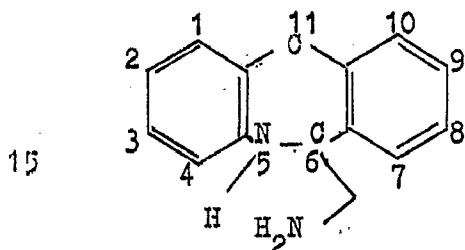
17



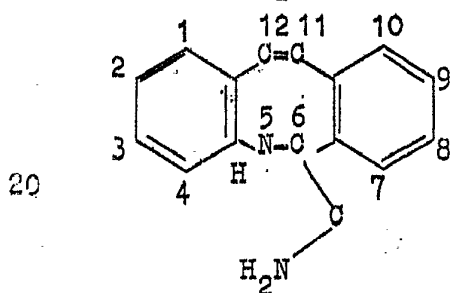
1,2,3,14b-tetrahidro-dibenzo-  
[c,g]-imidazo[3,4-a]-azocina



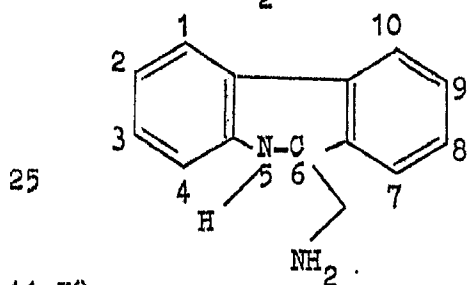
1,2,3,12b-tetrahidro-imidazo-  
[3,4-a]-fenantridina



6-aminometil-5,6-dihidro-11H-  
dibenzo[b,e]-azepina ó 6-  
aminometil-5,6-dihidro-mor-  
fantridina



6-aminometil-5,6-dihidro-di-  
benzo[b,f]-azocina



6-aminometil-5,6-dihidro-fenan-  
tridina

13.11.72

407319



Ejemplo I

Preparación de la 2,6-dimetil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-  
-dibenzo/c,f 7-imidazo/3,4-a 7-azepina

5 a) Se disuelven 2,5 g de 3-metil-6-metilaminometil-  
-5,6-dihidro-morfantridina en una mezcla de 12,5 ml  
de diclorometano, 12,5 ml de sulfóxido de dimetilo y  
5 ml de trietilamina. Se calienta a reflujo la mezcla  
de reacción durante 5 horas. Se separan por destilación  
a vacío el exceso de cloruro de metileno y trietilami  
na. La solución remanente en sulfóxido de dimetilo del  
10 producto final se diluye con una cantidad cinco veces  
mayor de agua, después de lo cual se separa por crista  
lización el producto final. La solución diluida se de  
ja en reposo durante 30 minutos, después de lo cual  
se separan los cristales por succión y se recristali  
zan en etanol del 96%.

Punto de fusión, 105-107°C.

20 b) De la misma manera que el compuesto de 2,6-dimeti  
lo, se preparan:  
el compuesto de 2-metil-12-trifluorometilo,  
el compuesto de 2-metil-7-cloro (p.f. 120-123°C),  
el compuesto de 2,12-dimetilo (p.f. 119-121°C),  
el compuesto de 2,7-dimetilo (p.f. 94-96°C) y  
el compuesto de 2-metil-10-metoxi (p.f. 110-113°C).

25

13.11.72

407319



Ejemplo II

Preparación de 2,6-dimetil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-di-  
benzo/c,f 7-imidazo/3,4-a 7-azepina

- 5 a) Se añaden dos gramos de 3-metil-6-metilaminometil-  
-5,6-dihidro-morfantridina a una mezcla de 30 ml de e  
tanol y 10 ml de una solución al 40% de formaldehido  
en agua. Se calienta a reflujo la mezcla durante 3 ho  
ras, después de lo cual se evapora a vacío hasta un vo-  
lumen de aproximadamente 20 ml. Se añaden luego de 20  
10 a 40 ml de agua. Se deja en reposo la mezcla durante  
algún tiempo, después de lo cual se separa por filtra  
ción el precipitado formado, se seca y por último se  
recristaliza en etanol. Punto de fusión, 105-106°C.
- 15 b) Se hierven 500 mg del producto obtenido en II a  
(p.f. 105-106°C) durante 5 minutos en 10 ml de éter y  
2 ml de yoduro de metilo. Se enfría la mezcla, después  
de lo cual se separa por filtración el precipitado re  
sultante y se recristaliza en alcohol. Punto de fusión  
del yodometilato obtenido: 239-241°C.

Ejemplo III

20 Preparación de 2,9-dimetil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-di-  
benzo/c,f 7-imidazo/3,4-a 7-azepina

- 25 Se añaden 0,5 g de 11-metil-6-metilaminometil-  
-5,6-dihidro-morfantridina a una mezcla de 2,5 ml de  
cloruro de metileno, 2,5 ml de sulfóxido de dimetilo



y 1 ml de trietilamina.

Se calienta a reflujo la mezcla durante 5 horas, después de lo cual se separa por destilación el exceso de cloruro de metileno y trietilamina.

5 Se añade agua al residuo, después de lo cual se extrae la mezcla con éter. Después de la evaporación se obtiene la sustancia arriba indicada, que tiene un punto de fusión de 137-139°C (después de la re-cristalización en etanol). El producto obtenido (0,3 g  
10 del mismo) se agita en una mezcla de 10 ml de ácido acético glacial y 2 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. Después de dilución con agua, neutralización con NaOH, extracción con éter y evaporación, se obtiene el correspondiente óxido en el nitrógeno.

15

Ejemplo IV

Preparación de 2-metil-1,2,3,4b-tetrahidro-dibenzo -  
7-imidazo7-3,4-a 7-azocina

Se añaden 530 mg de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-dibenzo7b,f7-azocina a una mezcla de 8,5 ml de  
20 cloruro de metileno, 8 ml de sulfóxido de dimetilo y 3,5 ml de trietilamina. Se calienta a reflujo la mezcla durante 5 horas, después de lo cual se separa por destilación el exceso de cloruro de metileno y trietilamina.

25

Se añade agua al residuo y se extrae la mez

407319 17 NO



cla con éter dietílico. La purificación cromatográfica con una mezcla disolvente (metanol y acetona, 9:1) produce la sustancia arriba indicada. Punto de fusión, 99-102°C.

5 Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,75, sobre SiO<sub>2</sub>.

Ejemplo V

Resolución de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-  
-morfantridina

Se disuelven 50 gramos de 6-metilaminometil-  
10 -5,6-dihidro-morfantridina racémica en 1 litro de etanol, después de lo cual se añaden 75 g de ácido dibenzoil(-)tartárico, disueltos en 1 litro de etanol. Se forma inmediatamente un precipitado. Se deja la mezcla en reposo durante 48 horas, después de lo cual se  
15 separa por filtración el precipitado formado y se lava con alcohol y éter. Punto de fusión de la sal, 176-178°C. Después de ello se añade el precipitado a una mezcla de amoníaco y benceno (1:1) y se agita durante algún tiempo. Se separa la capa de benceno y se lava finalmente  
20 con agua. Se evapora el benceno y se recristaliza el residuo en hexano al que se ha añadido algo de etanol. Punto de fusión, 117-118°C;  $[\alpha]_D^{25} = +166^\circ$ .

De la misma manera, se obtiene el enantiómero (-) utilizando ácido dibenzoil-(+)-tartárico. Punto  
25 de fusión, 116-118°C, y  $[\alpha]_D^{25} = -165^\circ$ .

407319

17 NOV

Ejemplo VI

Preparación de la 2-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-di-  
benzo/c,f 7-imidazo/3,4-a 7-azepina racémica y de  
los isómeros (+) y (-).

5 A. Mezcla racémica

Se disuelven 2 gramos de 6-metilaminometil-  
-5,6-dihidro-morfantridina en 10 ml de cloruro de me-  
tileno, después de lo cual se añaden 10 ml de sulfóxi-  
do de dimetilo y 4 ml de trietilamina. Se calienta a  
10 reflujo la mezcla durante 5 horas, después de lo cual  
se evapora el exceso de cloruro de metileno y trieti-  
lamina.

Se añaden luego 10 ml de agua a la solución  
residual. Los cristales formados se recrystalizan en  
15 etanol. El punto de fusión de la sustancia racémica,  
133-135°C.

Se prepara el yodometilato de esta sustancia  
de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo IIb.  
Punto de fusión del yodometilato, 235-237°C.

20 B. Isómeros ópticos

De la misma manera que se ha descrito en A  
se preparan:

1) (+)-2-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo/c,f 7-  
-imidazo/3,4-a 7-azepina, punto de fusión 138-140°C,  
25  $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ , a partir de (+)-6-metilaminometil-

407319

17 NOV



-5,6-dihidro-morfantridina, preparada en el Ejemplo V, y  
2) el correspondiente isómero (-), punto de fusión,  
138-140°C,  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  a partir de (-)-6-metilami-  
nometil-5,6-dihidro-morfantridina, preparada en el

5 Ejemplo V.

Análisis del isómero (-):

Calculado: C 81,56; H 7,25; N 11,19

Encontrado: C 81,53; H 7,31; N 11,41

Ejemplo VII

10 Preparación de la 2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[c,f]-  
imidazo[3,4-a]-azepina

A. De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo  
I, se obtiene la 2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[c,f]-  
imidazo[3,4-a]-azepina (punto de fusión 120-122°C),  
15 a partir de 6-aminometil-5,6-dihidro-morfantridina.

B. Por la reacción de la 2-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-  
1H-dibenzo[c,f]-imidazo[3,4-a]-azepina, obtenida  
en el Ejemplo VIA con cloroformiato de etilo, segui-  
da por hidrólisis del compuesto así obtenido, se ob-  
20 tiene una sustancia que funde a 118-123°C.

El punto de fusión de la mezcla de sustancias  
preparadas en A y B no muestra descenso apreciable al  
guno.

Ejemplo VIII

25 De una manera análoga a la descrita en el

13.11.72

407319



Ejemplo I se preparan:

2-metil-7-metoxi-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-  
-imidazo[3,4-*a*]-azepina,

5 2-metil-7-hidroxi-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-  
-imidazo[3,4-*a*]-azepina, y

12-trifluorometil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-  
-imidazo[3,4-*a*]-azepina.

Ejemplo IX

10 Preparación de la 1,2,3,14b-tetrahidro-dibenzo(c,g)-imi-  
dazo (3,4-a)-azocina

De la misma manera que se ha descrito en el  
Ejemplo IV, se convierte la 6-aminometil-5,6-dihidro-  
-dibenzo(b,f)-azocina en 1,2,3,14b-tetrahidro-dibenzo-  
(c,g)-imidazo (3,4-a)-azocina por medio de cloruro de  
15 metileno. Punto de fusión, 76-78°C.

Ejemplo X

Preparación de 2-metil-1,2,3,9,10,14b-hexahidro-dibenzo-  
[*c,g*]-imidazo[3,4-*a*]-azocina

20 De la misma manera que se ha descrito en el  
Ejemplo IV, se convierte la 6-metilaminometil-5,6,11,-  
12-tetrahidro-dibenzo[*b,f*]-azocina en 2-metil-1,2,3,-  
9,10,14b-hexahidro-dibenzo[*c,g*]-imidazo[3,4-*a*]-azo-  
cina. Punto de fusión 93-96°C.

25 Se obtiene el mismo compuesto por reducción  
del producto final del Ejemplo IV. Para este fin, se

407319



añaden 2 g del derivado de azocina del Ejemplo IV a 30 ml de acetato de etilo, después de lo cual se añaden 0,5 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal. Se agita la mezcla en atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 1,5 horas, se separa el catalizador por filtración y se evapora a sequedad el filtrado. Punto de fusión, 92-95°C.

Ejemplo XI

Preparación de maleato de 1,2,3,12b-tetrahidro-imidazo-  
[3,4-a 7-fenantridina

10 Se disuelven 2 gramos de 6-aminometil-5,6-dihidro-fenantridina en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 ml de sulfóxido de dimetilo y 4 ml de trietilamina. Se calienta a reflujo la mezcla durante 8 horas, y se evapora luego a sequedad. Se añade el residuo a 200 ml de agua. Se  
15 extrae esta mezcla tres veces, cada vez con 100 ml de éter. Se recogen las capas etéreas, se lavan con agua y se evaporan a sequedad. Se disuelve luego el residuo en etanol, después de lo cual se añaden 2 g de ácido maleico. El maleato de 1,2,3,12b-tetrahidro-imidazo  
20 (3,4-a)-fenantridina cristaliza de esta mezcla. Punto de fusión del maleato, 146-148°C.

De la misma manera, se obtiene el derivado metilado en la posición 2 del compuesto arriba indicado. La base libre funde a 85-86°C.

25 De una manera análoga, se preparan los deri

407319

17 NOV 1972

vados de 2,6-dimetilo, 2-metil-6-metoxi y 2-metil-11-metoxi.

Ejemplo XII

Preparación de 2-propil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-imidazo[3,4-*a*]-azepina

5

Se disuelven 2,5 g de 6-propilaminometil-5,6-dihidro-morfantridina en 15 ml de cloruro de metileno, al que se han añadido 15 ml de sulfóxido de dimetilo y 5 ml de trietilamina.

10

Se calienta a reflujo la mezcla durante 8 horas, después de lo cual se separa por destilación el exceso de cloruro de metileno y trietilamina. Se añaden a la mezcla restante 18 ml de agua. Se deja la mezcla en reposo durante algún tiempo, después de lo cual se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio.

15

De la misma manera, se prepara 2-bencil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-imidazo[3,4-*a*]-azepina a partir de 6-bencilaminometil-5,6-dihidro-morfantridina, y se convierte en la sal de ácido málico. Punto de fusión, 194-196°C.

20

Ejemplo XIII

Preparación de 2-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-imidazo[3,4-*a*]-azepina

25

A. Se añade lentamente una solución de 10 g de fosgeno

13.11.72

407319

17 NOV 1972



en 100 ml de tolueno a una solución de 23 g 6-metilamino-5,6-dihidro-morfantridina y 50 ml de piridina en 200 ml de tolueno enfriada a aproximadamente 0°C.

5 Se añaden a la mezcla de reacción 200 ml de agua. Se agita vigorosamente la mezcla, después de lo cual se separa la capa de agua. Se lava con agua la capa de tolueno, después con ácido sulfúrico 0,2 M, y finalmente con agua hasta reacción neutra del agua de lavado. Después de secar la capa de tolueno sobre  
10  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporar, se obtiene 2-metil-3-ceto-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-imidazo[3,4-*a*]-azepina. Punto de fusión, 120-124°C. Este producto crudo se recristaliza en alcohol de 96%. Punto de fusión, 127-128°C.

15 Se obtiene el mismo producto, si se utiliza carbonato de dietilo en lugar de fosgeno.

Se obtiene el mismo producto en una mezcla fundida de la diamina arriba indicada y urea, después de lo cual se acidifica la mezcla fundida y se extrae con éter o tolueno.  
20

B. Se añaden 10 gramos de 2-metil-3-ceto-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[*c,f*]-imidazo[3,4-*a*]-azepina, con agitación, a una suspensión de 20 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 500 ml de éter seco. Se hierve la mezcla durante 5  
25 horas, sin dejar de agitar. Se enfría la mezcla de

407319



reacción a 0° en una mezcla de hielo y sal, después de lo cual se añaden gota a gota 80 ml de agua, agitando enérgicamente. Se agita la mezcla durante 1 hora y después se separa por filtración. Se evapora el filtrado a sequedad, a vacío. Después de recristalizar en etanol, se obtiene 2-metil-2,3,9,13b-tetrahidro-1H-dibenzo[c,f]-imidazo[3,4-a]-azepina. Punto de fusión, 133-135°C.

5

El óxido en el nitrógeno de la misma funde a 194-195°C.

10

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda el 5 de Octubre de 1.971, bajo el Nº 7113679, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

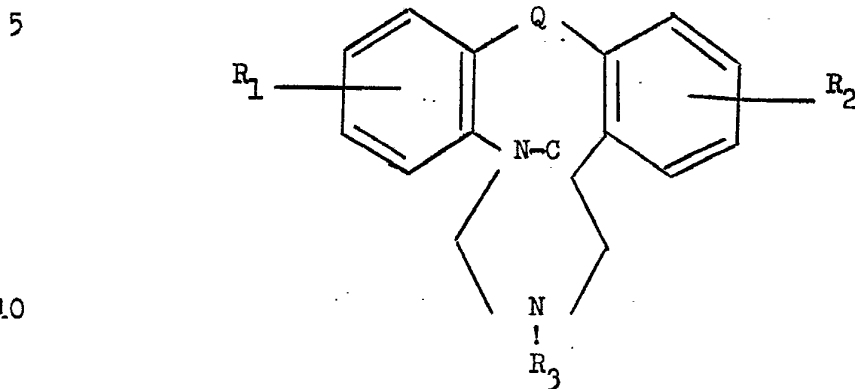
25

20.1.73

407319<sup>n</sup> 27 MAR 1975



1º.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de imidazolidina biológicamente activos que tienen la fórmula general:



en la que Q = un enlace simple, un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , o un grupo  $-\text{CH}-$ , en el que R = hidrógeno-

15

no o un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  = hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alcoholo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aciloxi con 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, y  $\text{R}_3$  = hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo aralcoholo con 7 a 9 átomos de carbono, así como sales por adición de ácido, compuestos de amonio cuaternario y óxidos en el nitrógeno ( $\text{N}^2$ ) farmacéuticamente aceptables de los

20

25

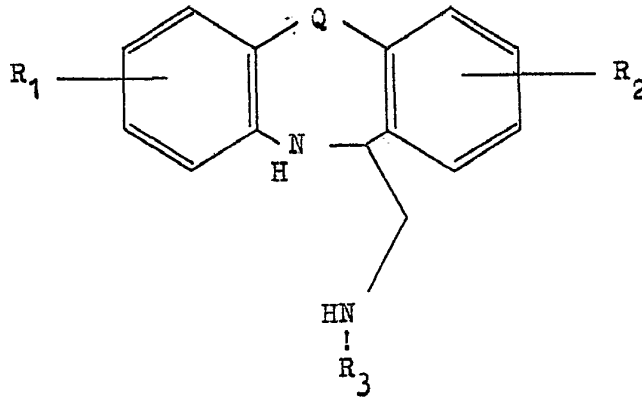




407319

de la fórmula:

5



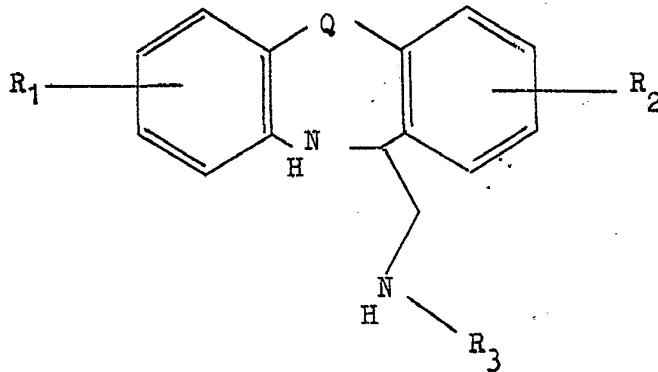
10

o una sal de adición de ácido de la misma, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y Q tienen los significados arriba indicados, se cicliza por cierre de anillo para obtener el anillo de imidazolidina deseado.

15

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que una diamina de la fórmula:

20



25

20.1.73



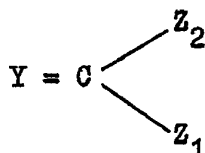


407319

72 FEB 1972

en la que Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, o una sal por adición de ácido de la misma, se condensa con un reactivo de la fórmula:

5



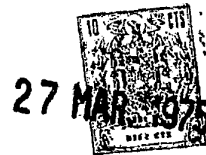
10 en la que Y = hidrógeno (H<sub>2</sub>), azufre u oxígeno, y Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son grupos reactivos y/o fácilmente separables en esta reacción de condensación, después de lo cual, si Y representa oxígeno o azufre, el compuesto resultante se reduce, y se convierte opcionalmente en una  
15 sal por adición de ácido, compuesto de amonio cuaternario u óxido en el nitrógeno.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza cloruro de metileno como dicho reactivo.

20 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza una solución acuosa de formaldehído como dicho reactivo.

25 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se

407319



desdobra el producto de partida, el producto final, o un producto intermedio obtenido en la síntesis.

6ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE IMIDAZOLIDINA BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,  
P.A.

27 MAR. 1975

10

Alberio de Elizalde  
Por Poder.