

418996

12



P.- 55.506

3.01.2 0a/

6427-856

Int. Cl. C07D;A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

con domicilio en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
PIRIMIDINA BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS"
(Clase Internacional C07d)

1-12-75

-1-

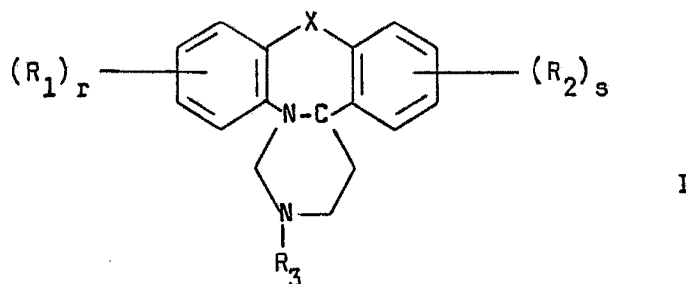
418996



La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina biológicamente activos. Más particularmente, se refiere a hexahidro-pirimidino-dibenzo-azepinas y a tetrahidro-pirimidino-dibenzo-oxazepinas, -tiazepinas y -diazepinas.

Por la patente Británica 1.229.252 se conocen compuestos que difieren de los presentes compuestos en que contienen un anillo de piperazina en lugar de un anillo de pirimidina. Estos derivados conocidos de piperazina poseen una potente actividad anti-histamina y anti-serotonina.

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



20 en la cual r y s representan números enteros de 0 a 4,
R₁ y R₂ representan hidroxilo, halógeno, alcohol o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono,
25 o un grupo trifluorometilo,

418996



R_3 es hidrógeno, un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcohol que tiene de 7 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo,

5 X es oxígeno, azufre, el grupo $N-R_4$ ó el grupo $-CR_5R_6-$, y

R_4, R_5, R_6 son hidrógeno o un grupo alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

10 así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y los compuestos de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, tienen un perfil farmacológico completamente diferente. Los compuestos de acuerdo con esta invención exhiben, de modo totalmente contrario a los compuestos descritos en la citada patente Británica, un efecto positivo en el ensayo de antagonismo de la reserpina, lo cual significa que aquéllos poseen actividad antidepresora, en tanto que la actividad anti-histamina y anti-serotonina de los presentes compuestos está considerablemente

15 reducida en comparación con la potente actividad anti-histamina y/o anti-serotonina de los compuestos descritos en la patente Británica.

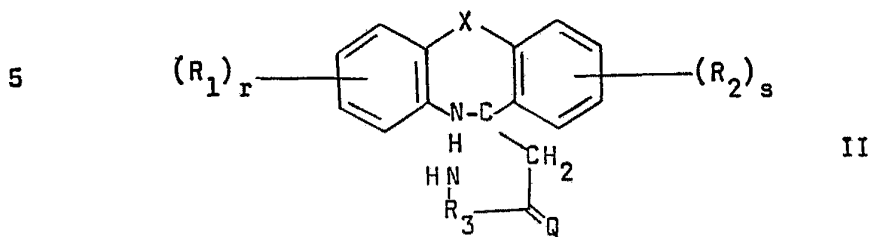
Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por cualquier método utilizado comúnmente para este tipo de compuestos. No obstante, se preparan

25

418996

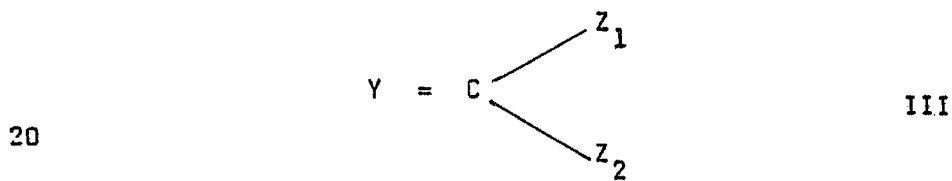


de un modo sumamente conveniente a partir de una sustancia de fórmula general:



10 o una sal de adición de ácido de la misma, en la que X, R₁, R₂, R₃, r y s tienen los significados indicados previamente, y Q significa hidrógeno (H₂) u oxígeno.

15 La sustancia de partida II se cicla por medio de condensación con un reactivo de la fórmula:

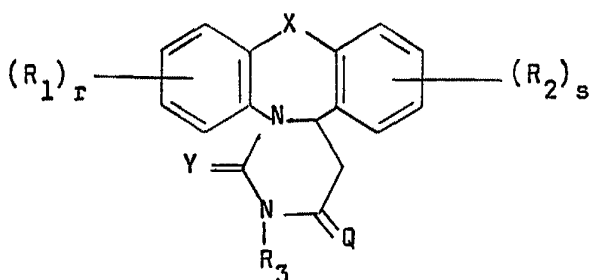


25 en la cual Y representa hidrógeno (H₂), oxígeno o azufre, y Z₁ y Z₂ representan grupos reactivos o eliminables iguales o diferentes, o pueden formar juntos un grupo reactivo bivalente, que



se puede eliminar junto con los átomos de hidrógeno unidos a ambos átomos de nitrógeno de la diamina II, formando así un compuesto de la fórmula:

5



10

en la que X, Y, Q, R₁, R₂, R₃, r y s tienen los significados anteriormente indicados.

En general, los grupos Z₁ y Z₂ pueden representar halógeno, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo hidroxilo o mercapto libre, eterificado o esterificado, o bien Z₁ y Z₂, juntos, pueden representar azufre u oxígeno.

15

Si Y representa hidrógeno (=H₂), Z₁ y Z₂ representan preferiblemente grupos halógeno o hidroxilo. Reactivos III pertenecientes a este tipo de compuestos son, por ejemplo, cloruro de metileno, bromuro de metileno o metilendiol (= solución de formaldehído en agua o en un disolvente que contenga agua).

20

25

Si Y representa oxígeno o azufre, los restos

418996



más adecuados para Z_1 y Z_2 son halógeno, grupos amino sustituido o no sustituidos, un grupo hidroxilo o mercapto esterificado o sulfonylado, o bien Z_1 y Z_2 , juntos, representan azufre (en combinación con $Y = \text{azufre}$). Reactivos
5 III adecuados pertenecientes a este tipo de compuestos son, por ejemplo, fosgeno, tiofosgeno, ésteres halofórmicos tales como cloformiato de etilo, ésteres de ácido carbónico tales como carbonato de dimetilo o de dietilo, urea y derivados de urea tales como tiourea ó N,N' -carbonil-di-imidazol, y disulfuro de carbono.
10

Preferiblemente, se utiliza un haluro de metileno o formaldehído (en agua) como el reactivo III en la presente reacción de condensación si el compuesto de partida II no contiene un grupo ceto ($Q = H_2$), debido a que
15 aquéllos permiten obtener el producto final deseado de acuerdo con la invención de una manera directa.

Si se utiliza(n) un reactivo de acuerdo con la fórmula III, en el que Y representa oxígeno o azufre y/o un compuesto de partida II, en el que Q representa oxígeno, el compuesto resultante tiene que reducirse adicionalmente para obtener el producto final deseado. Para tal reducción se puede emplear cualquier agente reductor adecuado, por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio, o diborano. Dicha reducción
20 puede realizarse también catalíticamente por hidro-
25

418996



genación en presencia de un metal o un compuesto metálico.

5 Si Z_1 y/o Z_2 representan halógeno, un agente capaz de eliminar el haluro de hidrógeno formado durante la reacción de condensación, tal como piridina, trietilamina, etc., se añade usualmente a la mezcla de reacción.

10 La reacción de condensación se puede llevar a cabo en cualquier disolvente apropiado. Si se utiliza haluro de metileno en calidad de reactivo III, se da preferencia especial a un disolvente polar aprótico, tal como sulfoxido de dimetilo, sulfolano o acetonitrilo. Es posible también, no obstante, llevar a cabo la condensación exclusivamente en el reactivo III, es decir en ausencia de cualquier disolvente (adicional). En ciertos casos, p.ej., cuando se emplea urea como el reactivo III, la condensación se puede llevar a cabo en estado de fusión.

15 Las sustancias de partida de fórmula II requeridas en la presente invención se pueden preparar por cualquier procedimiento descrito para compuestos análogos.

20 Así, por ejemplo, se puede hacer reaccionar el compuesto 6-cloro-metil-11H-dibenzo[b,e]azepina con un cianato, por ejemplo cianato de sodio. El nitrilo resultante puede luego, o bien reducirse al amino compuesto correspondiente, seguido opcionalmente por la introducción del grupo deseado R_3 , obteniéndose así un compuesto II con $Q = H_2$, o bien

25



19/3

418996

hidrolizarse, seguido opcionalmente por la introducción del grupo R_3 , formándose así un compuesto II en el que Q = oxígeno.

5 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 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.

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

20 De la fórmula general I arriba indicada, se deduce que los compuestos de acuerdo con la invención poseen un carbono asimétrico. Por consiguiente, son posibles antípodas ópticas, los cuales forman parte también de esta invención. Dichos antípodas ópticas pueden aislarse de la mezcla racémica de una manera convencional. Es posible también resolver el producto de partida racémico II en sus an

418996



vados de piperazina análogos conocidos que se han descrito en la patente Británica 1.229.252.

Los presentes compuestos muestran un efecto positivo en el ensayo de antagonismo de la reserpina y en el ensayo de inversión de la reserpina, lo que significa que aquéllos pueden aplicarse como agentes antidepresivos. Los presentes compuestos poseen propiedades estimulantes CNS más intensas en general, lo cual, junto con sus efectos contra la agresión, significa que los compuestos de la presente invención poseen también poderosas propiedades anxiolíticas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar tanto por vía oral como por vía parenteral, preferiblemente en una dosis comprendida entre 0,01 y 10 mg por kg de peso corpóreo. Mezclados con coadyuvantes adecuados, los compuestos se pueden comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, tabletas y tabletas revestidas. Pueden también administrarse en forma de cápsulas, mezclados con coadyuvantes si se desea. Por medio de líquidos adecuados, los compuestos I se pueden aplicar como preparaciones para inyección en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones.

Compuestos que se utilizan preferiblemente en la presente invención son:

3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino

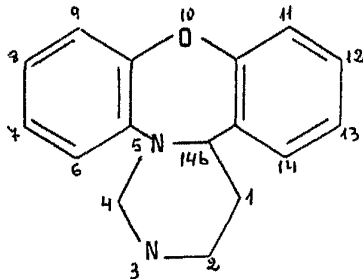
418996



5 $[3,4-a]$ dibenzo $[c,f]$ azepina,
3-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino
 $[3,4-d]$ -dibenzo $[b,f]$ (1,4) oxazepina,
3,11-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimi
dino $[3,4-d]$ dibenzo- $[b,f]$ (1,4) oxazepina.HCl,
3-metil-7-trifluorometil-1,3,4,14b, tetrahi
dro-2H-pirimidino $[3,4-d]$ dibenzo $[b,f]$ (1,4) tia
zepina,
10 3-metil-13-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pi-
rimidino- $[3,4-d]$ dibenzo $[b,f]$ (1,4) oxazepina,
3,10-dimetil-13-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexa-
hidro-pirimidino $[3,4-d]$ dibenzo $[b,f]$ (1,4) dia
zepina.

15 Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar
adicionalmente la invención. En dichos ejemplos, se han uti-
lizado la nomenclatura y la numeración siguientes:

20 $1,3,4,14b$ -tetrahidro-2H-pirimidi
no $[3,4-d]$ dibenzo $[b,f]$ (1,4) oxaze-
pina.

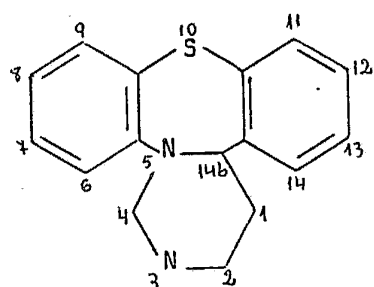


25



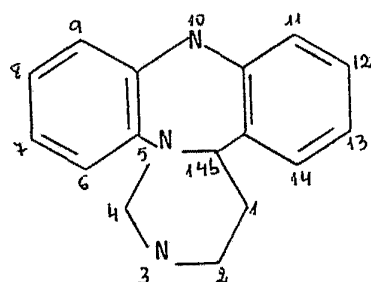
418996

5



1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pirimidino
[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)thiazepina.

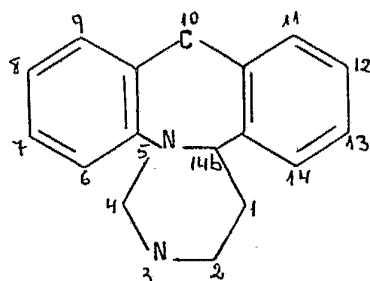
10



1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino
[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)diazepina.

15

20



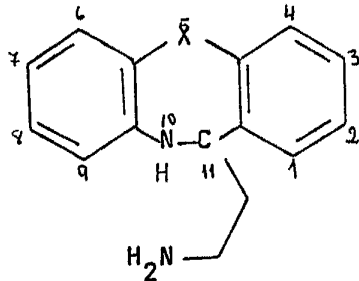
1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino
[3,4-a]di-benzo[c,f]azepina.

25

418996

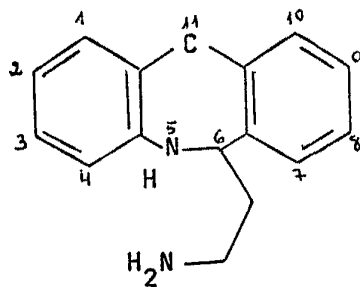


5



X = O: 11-aminoetil-10,11-dihidro-
dibenzo[b,f](1,4)oxazepina
X = S: 11-aminoetil-10,11-dihidro-
dibenzo[b,f](1,4)tiazepina
X = N: 11-aminoetil-10,11-dihidro-
5H-dibenzo[b,e](1,4)diaze-
pina.

10



6-aminoetil-5,6-dihidro-11H-
dibenzo[b,e]azepina, 6
6-aminoetil-5,6-dihidro-morfan-
tridina

15

Ejemplo I

20

Fumarato de 3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino-
[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina

25

Dos gramos de la diamina 6-metilaminoetil-
-5,6-dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina (punto de fusión 124
a 127°C) se disuelven en 25 ml de etanol al 96%. Se añaden
después 10 ml. de una solución al 35% de formaldehido en
agua, después de lo cual se deja la mezcla en reposo duran-

418996



te 30 minutos. Se vierte luego esta mezcla sobre 250 ml de agua, después de lo cual se extrae la mezcla con cloruro de metileno.

5 Se lava el extracto con agua y se seca sobre sulfato de sodio, tras de lo cual se evapora la fase de CH_2Cl_2 (aceite) y se disuelve el residuo en 10 ml de etanol.

10 Se añade esta solución a una solución de 1,5 g de ácido fumárico en etanol. El precipitado resultante se filtra, se lava y se seca (1,7 g), y se recristaliza luego en etanol.

Punto de fusión: 189 a 192°C.

R_f en benceno:metanol (9:1) = 0,48 sobre SiO_2 .

Ejemplo II

15

Sal de 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino/3,4-a/-dibenzo-
/c,f/-azepina y HCl

20 De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo I, 2 g de la diamina 6-aminoetil-5,6-dihidro-
-11H-dibenzo/b,e/azepina (p.f. 152 a 153°C) se disuelven en 10 ml de una solución al 35% de formaldehído en agua. La solución se deja aparte a 20°C durante 30 minutos, después de lo cual se vierte en 250 ml de agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno, se lava con agua y se evapora por
25 medio de un evaporador de película. El aceite que queda se



418996

purifica por medio de una columna cromatográfica (la mezcla disolvente es benceno:metanol (9:1)). R_f en benceno:metanol (8:2) = 0,50 sobre SiO_2 .

5 Luego el aceite resultante se disuelve en la menor cantidad posible de alcohol que contiene HCl, después de lo cual se enfría la solución. Los cristales formados se separan por filtración. Punto de fusión: 212-217°C.

Ejemplo III

10 Resolución de 3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino-
[3,4-a]-dibenzo[c,f]-azepina.

15 La 3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino-[3,4-a]-dibenzo[c,f]-azepina racémica (aceite del ejemplo I, 1,7 g) se disuelve en 20 ml de etanol. Se añade a esta solución una solución de 1,3 g de ácido (+)-dibenzoil-tártárico, asimismo en 20 ml de etanol. Al cabo de 4 días, el precipitado formado se filtra y se lava con etanol. Seguidamente se trata el precipitado con una solución de hidróxido de sodio 1N y éter. La capa de éter se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se determina la rotación del aceite remanente.

20 $[\alpha_D]^{25} = -437^\circ$ (c = 0,1 en etanol).

25 Se repite dos veces el tratamiento del aceite arriba descrito, para obtener un compuesto de

418996



$[\alpha_D]^{25} = -496^{\circ}$ (c = 0,1 en etanol). Punto de fusión:
101 a 103°C.

De la misma manera se obtiene el isómero
dextrógiro, haciendo reaccionar el racemato con ácido (-)-
5 -dibenzoil-tartárico. $[\alpha_D]^{25} = +492^{\circ}$ (c = 0,1 en metanol).

Ejemplo IV

- Por el procedimiento descrito en el ejem-
10 plo I, se preparan las sustancias siguientes:
1. 3-metil-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pirimidino[3,4-d]diben-
zo[b,f](1,4)oxazepina.HCl, punto de fusión: 215 a 218°C;
 2. 13-cloro-3-metil-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pirimidino[3,4-
-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.HCl, punto de fusión: 220
15 a 222°C;
 3. 3,11-dimetil-1,3,4-14b-tetrahydro-2H-pirimidino[3,4-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.HCl, punto de fusión: 219 a
222°C;
 4. 3-metil-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-piri-
20 midino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)tiazepina.HBr, punto de
fusión: 190 a 193°C;
 5. Maleato de 3,7-dimetil-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pirimidi-
no[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina, punto de fusión:
164 a 166°C;
 - 25 6. 3,13-dimetil-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pirimidino[3,4-d]di



418996

benzo[b,f](1,4) oxazepina.

Ejemplo V

5 Derivados de 3,10-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4) diazepina

Un gramo de la diamina 5-metil-11-metilaminoetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,g](1,4) diazepina se disuelve en 20 ml de etanol al 90%. Se añaden a esta solución 5 ml de una solución de formaldehído al 35% en agua. Se deja en reposo la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente, y se vierte después de ello en 150 ml de agua. La extracción con cloruro de metileno y la evaporación de esta fase de CH₂Cl₂ da la base libre en forma de un aceite.

R_f en metanol = 0,35 sobre SiO₂. Yodometilato: punto de fusión 212 a 215°C.

A partir de la diamina: 2-metoxi-5-metil-11-metilaminoetil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,g](1,4) diazepina (punto de fusión de la sal con HBr, 207 a 208°C), se obtiene la base libre 3,10-dimetil-13-metoxi-1,2,3,4,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4) diazepina en forma de un aceite de la misma manera. Punto de fusión del picrato, 103 a 108°C.

25 R_f en metano = 0,45 sobre SiO₂.



418996

Una cantidad de esta sustancia se convierte luego en el fumarato (véase ejemplo I), punto de fusión 210 a 215°C; y otra cantidad en el yodometilato (punto de fusión: 204 a 207°C), por medio de CH_3I .

5

Ejemplo VI

Por el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo II, se preparan:

- 10 1. 1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina.HCl; punto de fusión, 199 a 204°C.
 R_f en metanol = 0,90 sobre SiO_2 .
- 15 2. 7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina; punto de fusión 123 a 126°C.
 R_f en benceno:acetato de etilo (7:3) = 0,25 sobre SiO_2 .
3. 10-metil-13-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)diazepina (aceite).
 R_f en metanol = 0,51 sobre SiO_2 .
- 20 R_f en acetato de etilo = 0,40 sobre SiO_2 .
4. Maleato de 11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina; punto de fusión 177-179°C.
- 25 5. 8-metoxi-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina (aceite).

418996



R_f en metanol = 0,45 sobre SiO_2 .

6. 8-hidroxi-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.

R_f en metanol = 0,25 sobre SiO_2 .

5 7. Maleato de 7-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina; punto de fusión 164 a 166°C.

8. 3,7-dimetil-13-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina (aceite).

10

Ejemplo VII

3-Etil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina.HCl (vía directa)

15

De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo I, se disuelve en etanol la diamina 6-etilaminoetil-5,6-dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina. Se trata la solución con una solución de formaldehído, y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavan y se secan, después de lo cual el residuo resultante se disuelve en etanol que contiene HCl. Los cristales resultantes se recristalizan en etanol.

20

Rendimiento, 72%; punto de fusión: 198 a 200°C.

25

R_f en acetato de etilo = 0,15 sobre SiO_2 . De la misma manera, se preparan los derivados de 3-bencilo y 3-fenilo co-

418996



respondientes.

Ejemplo VIII

5 3-Etil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino/3,4-a/dibenzo-
/c,f/azepina.HCl (vía indirecta)

1,3 g de 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimi-
dino/3,4-a/dibenzo/c,f/azepina (ejemplo II) se acilan en
benceno por medio de 2 ml de anhídrido acético.

10 Después de agitar durante 30 minutos a 20°C,
se evapora la solución y se purifica el residuo por medio
de cromatografía en columna (disolvente, acetato de etilo;
columna de gel de sílice).

15 El aceite resultante, el derivado acetila-
do en N de la sustancia de partida, tiene un valor R_f de
0,48 en acetato de etilo.

20 De este aceite, se disuelven 0,8 g en 10 ml
de tetrahidrofurano y se añaden suavemente a una suspensión
de 0,5 g de $LiAlH_4$ en 25 ml de tetrahidrofurano. Se calien-
ta después la mezcla a reflujo durante una hora, tras de
lo cual se deja enfriar. Se añaden después 2 ml de agua.

25 El precipitado formado se separa por fil-
tración y se evapora el filtrado. El residuo resultante se
disuelve en alcohol que contiene HCl, después de lo cual
se deja que cristalice el producto.



418996

Rendimiento, 0,5 g. Punto de fusión. 196 a 200°C.

R_f en acetato de etilo = 0,16 sobre SiO₂.

Una mezcla de las sustancias (derivados etilados en la posición 3) preparadas en los ejemplos VII y VIII funde a 196-200°C.

Ejemplo IX

3-Metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino/3,4-a/dibenzo-
10 /c,f/azepina

Una mezcla de 2,4 g de 6-metilaminoetil-5,6-dihidro-dibenzo/b,e/azepina, 10 ml de cloruro de metileno, 2 ml de trietilamina (TEA) y 10 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO) se calienta a reflujo durante 5 horas. El exceso de cloruro de metileno, TEA y una gran cantidad de DMSO se separan por destilación a vacío. El líquido que queda se diluye con agua y se extrae después con éter. La solución etérea se lava luego con agua, se seca y se evapora a sequedad.

Se trata el residuo con ácido fumárico en etanol. Punto de fusión del fumarato: 188-191°C.

Ejemplo X

De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo IX, se preparan:

418996

23



- 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina.HCl (punto de fusión: 215-216°C);
- 3,7-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina (aceite);
- 5 3-metil-8-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-a]-dibenzo[c,f]azepina (aceite);
- 3-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.HCl (punto de fusión: 215 a 218°C);
- 10 13-cloro-3-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.HCl (punto de fusión: 220 a 222°C);
- 3,11-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.HCl (punto de fusión: 219 a 222°C);
- 15 3-metil-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)tiazepina.HBr (punto de fusión: 190 a 193°C);
- maleato de 3,7-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina (punto de fusión: 164 a 166°C);
- 20 3,13-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pirimidino[3,4-d]dibenzo[b,f](1,4)oxazepina.

Ejemplo XI

- 25 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina.HCl

418996

23



5 A. Una solución de 1,2 g de tiofosgeno en 10 ml de tolueno se añade suavemente, a 0°C, a una solución de 2,4 g de 6-aminoetil-5,6-dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina en 20 ml de tolueno a la que se han añadido 5 ml de piridina. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 1 hora y después de ello se añaden 20 ml de agua. La mezcla se agita enérgicamente, después de lo cual se separa la capa de agua de la capa de tolueno. La fase de tolueno se lava con agua, luego con ácido sulfúrico 0,2 M, y finalmente con agua.

10 La solución de tolueno se seca después y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en etanol (2,2 g).

15 Punto de fusión de la 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4-tiona-pirimidino[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina: 196 a 198°C.

20 B. Dos gramos de la sustancia obtenida en A se añaden a una suspensión de 4 g de LiAlH_4 en 50 ml de dioxano. La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas. Después de dejar enfriar, se añade la mezcla gota a gota a 15 ml de agua. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado a sequedad a vacío. El residuo se disuelve en alcohol que contiene ácido clorhídrico, después de lo cual se deja que se enfríe la solución para obtener un precipitado.

25 Punto de fusión: 213-217°C. Rendimiento, 0,9 g.

418996



C. Se obtiene el mismo compuesto en dos etapas si, en lugar de tiofosgeno en tolueno, se utiliza disulfuro de carbono como reactivo y disolvente al mismo tiempo.

5

Ejemplo XII

3-Metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino/3,4-a/dibenzo-
[c,f]azepina

10 Por el procedimiento descrito en el ejemplo XI A, 1 g de fosgeno y 2,5 g de 6-metilaminoetil-5,6-dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina se convierten en 3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-4-ceto-pirimidino/3,4-a/dibenzo-[c,f]azepina.

15 Esta sustancia se reduce con LiAlH_4 en tetrahydrofurano por el procedimiento descrito en el ejemplo XI B.

Punto de fusión del fumarato: 192 a 193°C.

Ejemplo XIII

20

3-Metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino/3,4-a/dibenzo-
[c,f]azepina

25 A 2,4 g de 6-metilaminoetil-5,6-dihidro-11H-dibenzo[b,e]azepina (punto de fusión: 124 a 126°C), disueltos en 50 ml de tetrahydrofurano, se añade una solu-



418996

ción de 2 g de N,N'-carbonil-diimidazol en 30 ml de tetra-
hidrofurano, mientras que se agita. Al cabo de 1,5 horas de
agitación a la temperatura ambiente, se separan por desti-
lación aproximadamente 65 ml de tetrahydrofurano, después
5 de lo cual se diluye el residuo con agua. La extracción de
esta mezcla con benceno, el lavado de los extractos con
agua, el secado sobre sulfato de sodio y la evaporación de
la solución bencénica dan 2,4 g de 3-metil-1,2,3,4,10,14b-
-hexahidro-4-ceto-pirimidino[3,4-a]dibenzo[c,f]azepina.

10 Esta sustancia se disuelve en 80 ml de te-
trahidrofurano, después de lo cual se añade una solución
de 0,8 g de diborano en 50 ml de tetrahydrofurano. Se ca-
lienta la mezcla en una ampolla herméticamente cerrada du-
rante 5 horas, a 45°C. Después de ello se añade alcohol a
15 la mezcla, y seguidamente se agita durante algún tiempo.
Posteriormente, se evapora parcialmente la mezcla, y luego
se acidifica con ácido diluido (HCl 0,1 N) y se extrae con
benceno.

20 Los extractos bencénicos se tratan de la
manera convencional.

Punto de fusión del fumarato: 190 a 192°C.

Ejemplo XIV

25



418996

a. 2-Ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pirimidino/3,4-a/dibenzo-
/c,f/azepina

Se disuelven 10 g de 6-carboxamidometil-5,6-
-dihidromorfantridina en 300 ml de etanol (70%), después
5 de lo cual se añaden 100 ml de una solución de formalde-
hído al 37% en agua. Se calienta a reflujo la mezcla duran-
te 6 horas, después de lo cual se evapora en su mayor par-
te el disolvente. El residuo obtenido se filtra y la sus-
tancia sólida se seca.

10 Punto de fusión: 181-185°C; rendimiento, 85%
R_f en acetato de etilo = 0,3 sobre SiO₂.

b. 1,2,3,4,10,14b-Hexahidro-pirimidino/3,4-a/dibenzo/c,f/aze-
pina.HCl

15 8 g del compuesto obtenido en a. se disuel-
ven en 75 ml de tetrahidrofurano (THF). La solución se aña-
de suavemente a una suspensión de 4 g de LiAlH₄ en 100 ml
de THF. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, y
después de ello se enfría a 0°C. A esta mezcla enfriada se
20 añaden suavemente 16 ml de agua, tras de lo cual se filtra
la mezcla. El filtrado obtenido se evapora, y el aceite re-
sidual se disuelve en HCl/EtOH. La solución se filtra, y
la sustancia sólida obtenida se seca.

25 Punto de fusión de la sal de HCl: 214 a 218°C;
rendimiento, 88%.



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda, el 23 de Septiembre de 1.972, bajo el N° 72.12915, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

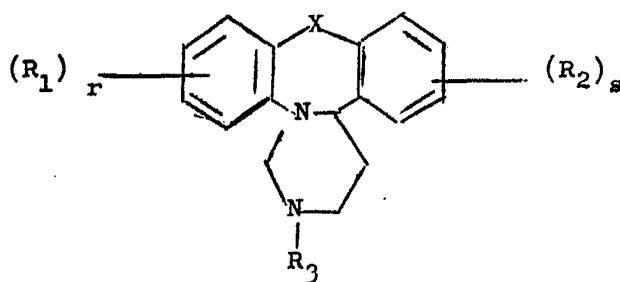
REIVINDICACIONES

10

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:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina biológicamente activos de la fórmula general:

20



25

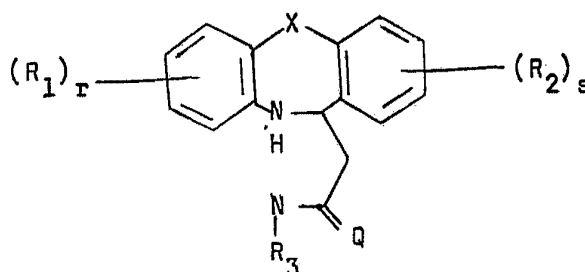
1-12-75

418996



en la cual X representa oxígeno, azufre, el grupo NR_4 , o
 el grupo $-CR_5R_6-$; r y s representan números enteros de 0 a
 4; R_1 y R_2 representan halógeno, hidroxilo, un grupo alco-
 hilo o alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo tri-
 5 fluorometilo o un grupo aciloxi con 1 a 8 átomos de carbo-
 no; R_3 significa hidrógeno, un grupo alcoholilo con 1 a 6
 átomos de carbono, un grupo aralcoholilo con 7 a 10 átomos
 de carbono o un grupo arilo; y R_4 , R_5 y R_6 representan hi-
 drógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 6 átomos de carbono;
 10 así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente
 aceptables o los compuestos de amonio cuaternario farmacéu-
 ticamente aceptables de los mismos, caracterizado por el
 hecho de que los compuestos arriba indicados se preparan
 por métodos bien conocidos para la preparación de compues-
 15 tos análogos.

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



19.11.73

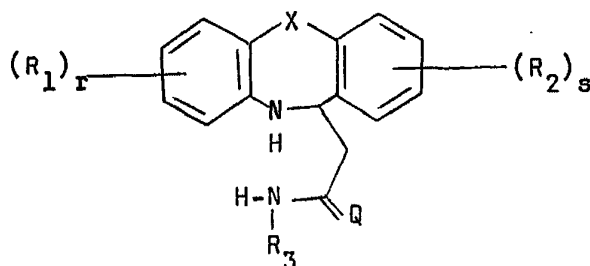
418996



o una sal de adición de ácido de la misma, en la que Q re-
 presenta hidrógeno (H₂) u oxígeno, y X, R₁, R₂, R₃, r y s
 tienen los significados arriba indicados, se cierra en ani-
 llo para obtener el anillo de imidazolidina deseado por
 5 métodos que se utilizan en la actualidad o que se describen
 en la bibliografía.

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

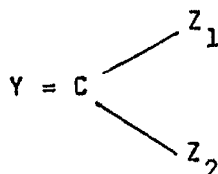
10



15

o una sal de adición de ácido de la misma, en la que R₁,
 R₂, R₃, X, Q, r y s tienen los significados indicados en
 20 las reivindicaciones 1^a y 2^a, se condensa con un reactivo
 de la fórmula

25



19.11.73

418996

120



5 en la que Y representa hidrógeno (H_2), azufre u oxígeno y Z_1 y Z_2 son grupos reactivos o eliminables, iguales o diferentes, en esta reacción de condensación o pueden ser, juntos, un grupo reactivo bivalente, después de lo cual, si Y = oxígeno o azufre y/o Q = oxígeno, el compuesto resultante se reduce y se convierte opcionalmente en un compuesto de amonio cuaternario o en una sal de adición de ácido.

10 4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3^a, caracterizado por el hecho de que dicho reactivo es halogenuro de metileno o una solución acuosa de formaldehído.

15 5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3^a, caracterizado por el hecho de que dicho reactivo es fosgeno, un éster halofórmico, ó CS_2 .

20 6^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se resuelve en sus antípodas ópticos el producto de partida, el producto final o un producto intermedio en la síntesis que conduce al producto final.

7^a.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina biológicamente activos.

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

418996 12011



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

Madrid, 12 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Alvarado

Por Poder

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Alvarado', written over a horizontal line.

1-12-75

LFG.

-31-