

454533

12 MAR. 1975



P. - 59.676

3.012 OA/

6735-891

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Int. Cl. C07D // A61K

PATENTE DE INVENCION

A nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

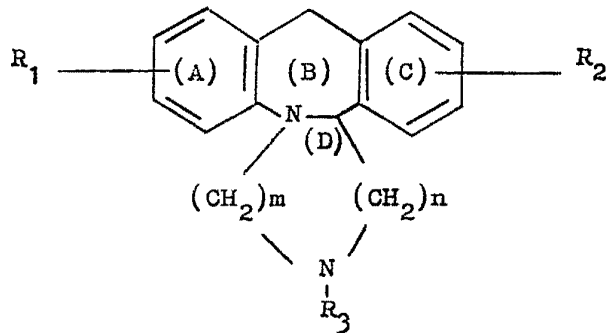
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
TETRACICLICOS"

(Clase Internacional C07D)

11 MAR 1975

La invención se refiere a una nueva síntesis para la preparación de compuestos tetracíclicos de la fórmula general:

5



10

así como de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en cuya fórmula:

n es el número 1 ó 2,

15

m es el número 1, si n = 2, y el número 2, si n = 1,

R₁ y R₂ representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoholo inferior (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxi inferior (de 1 a 4 átomos de carbono) o trifluorometilo, y

20

R₃ representa hidrógeno, alcoholo (de 1 a 6 átomos de carbono), aralcoholo (de 7 a 10 átomos de carbono) o un grupo aminoalcoholo (de 1 a 6 átomos de carbono), en el que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido por dos grupos alcoholo (de 1 a 4 átomos de carbono), o bien el átomo de nitrógeno forma par

25

1.3.75

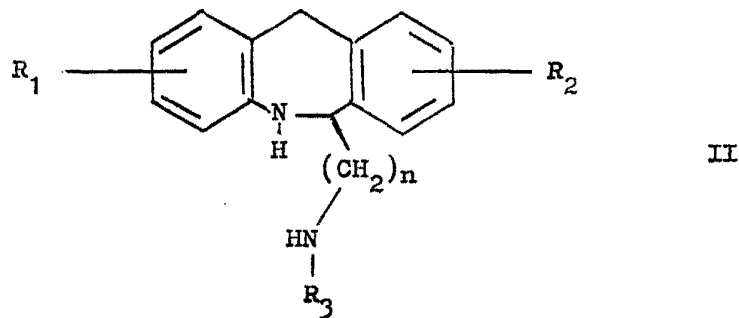
11 MAR 1973



te de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

Los compuestos tetracíclicos de acuerdo con la fórmula general I son compuestos conocidos, descritos, entre otros lugares, en la Patente Holandesa 129.434 y en la solicitud de patente Holandesa 72,12,915. Dichos compuestos tienen propiedades biológicas muy valiosas, especialmente actividades antiserotonina, antihistamina y antidepresiva.

Hasta ahora, los compuestos I se han preparado a partir de los derivados dibenzo-azepina tricíclicos de la fórmula general II:



en la que n, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados.

El producto de partida II se convertía en el producto final de acuerdo con la fórmula I en una sola etapa por medio de una condensación con, por ejemplo, dihaloetano (m = 2), formaldehído (m = 1), y haluro de metileno



11 MAR 1975

($m = 1$), o en dos etapas por medio de una condensación con, por ejemplo, oxalato de dietilo ($m = 2$), mono-cloro-acetil-cloruro ($m = 2$), cloroformiato de etilo ($m = 1$), o fosgeno ($m = 1$), seguida por una reducción del grupo o grupos ceto del compuesto así obtenido.

5

Sin embargo, estas síntesis conocidas no transcurren de un modo que sea satisfactorio en todos los aspectos. En la práctica, la reacción de condensación en "dos etapas" parece ser menos adecuada para la producción en gran escala, mientras que la reacción de condensación en "una etapa", particularmente en el caso de compuestos I con $n = 1$ y $m = 2$, no siempre da como resultado rendimientos igualmente constantes.

10

La objeción principal a estas síntesis convencionales es, sin embargo, el hecho de que la preparación del material de partida II requerido es una síntesis en etapas múltiples que consume mucho tiempo y que en general da rendimientos muy deficientes.

15

La preparación del material de partida II, por ejemplo, en el que R_1 y R_2 son hidrógeno y R_3 representa metilo es, si se parte de anhídrido ftálico (disponible en el mercado), una síntesis en nueve etapas entre las cuales han de llevarse a cabo etapas difíciles y de escaso rendimiento tales como una sustitución en un núcleo aromático y una transposición de Hoffmann. Basándose en el anhídrido ftálico, el material de partida tricíclico II se obtie-

25

1.3.75

10 MAR 1975

ne con un rendimiento de 10 a 12% como máximo, mientras que el rendimiento del producto final tetracíclico I, dependiendo del método elegido para el cierre del anillo D, es de 3 a 10%.

5 Cuando se llevaba a cabo una investigación en busca de métodos más convenientes y de mejores rendimientos para la preparación de los compuestos tetracíclicos I, se encontró sorprendentemente un método que está basado en un concepto totalmente diferente en comparación con los métodos convencionales descritos antes. La nueva síntesis llega en esencia al cierre del anillo B en lugar del anillo D en la etapa final de la síntesis.

10 La nueva síntesis es muy adecuada para la producción en gran escala. El número de etapas de reacción requeridas se ha reducido a la mitad en comparación con los métodos convencionales, en tanto que todas las etapas de la reacción son conversiones químicas sencillas y de rendimiento satisfactorio.

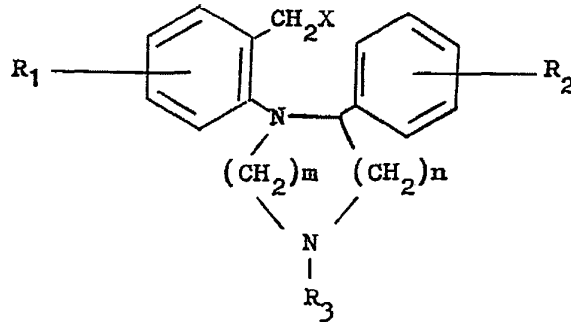
15 La etapa final de la nueva síntesis de acuerdo con la invención se caracteriza por un cierre en anillo de un producto intermedio de la fórmula general:



25
1.3.75



11 MAR. 1975



III

5

o una sal del mismo, en la que
n, m, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados arriba
y X representa un grupo hidroxilo, halógeno (Cl, Br ó I)
o un grupo hidroxilo eterificado o esterificado.

Esta reacción se realiza en un medio de deshidratación o, si X = halógeno, en un medio de deshidrohalogenación, preferiblemente a una temperatura elevada. Los
agentes de deshidratación o de deshidrohalogenación que han
de añadirse a la mezcla de reacción para este fin son, entre otros, ácidos tales como H₂SO₄, ácido clorhídrico concentrado, ácido pícrico, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico (PPA), oxiclорuro de fósforo, trióxido de fósforo o pentóxido de fósforo, y ácidos de Lewis (agentes electrofílicos) tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, cloruro de estaño, cloruro de titanio o trifluoruro de boro.

Los agentes deshidratantes preferidos son: ácido sulfúrico, ácido fosfórico o derivados de ácido fosfórico,

1.3.75

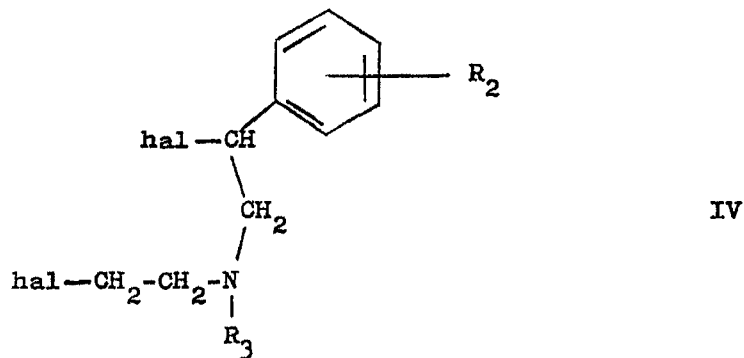
11 MAR 1975

tales como pentóxido de fósforo y particularmente PPA. El cloruro de aluminio es el agente de deshidrohalogenación preferido.

5 La condensación arriba descrita, en particular el cierre en anillo de los compuestos III, en los que X representa un grupo hidroxilo, proporciona un rendimiento muy alto y transcurre casi cuantitativamente en el caso de utilizar un compuesto de partida III, en el que $n = 1$ y $m = 2$.

10 Los compuestos intermedios III, en los que $n = 1$ y $m = 2$, son compuestos nuevos que se pueden preparar de una manera sorprendentemente sencilla por la reacción de un compuesto de la fórmula general IV:

15

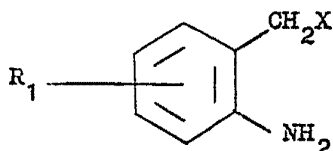


20

o una sal del mismo, en la que R_2 y R_3 tienen los significados antes citados y hal representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo, con un derivado de anilina de la fórmula general:

25
1.3.75

10 MAR 1975



V

5 o una sal del mismo
en la que R_1 y X tienen los significados antes citados.

Esta condensación del compuesto IV con el compuesto V se lleva a cabo en un disolvente adecuado, preferiblemente a una temperatura elevada.

10 Preferiblemente, no debe utilizarse en esta condensación un compuesto V en el que X represente halógeno, debido a que en las condiciones de reacción requeridas una molécula V ($X = \text{halógeno}$) reaccionará con otra molécula V ($X = \text{halógeno}$) en lugar de reaccionar con el compuesto IV,
15 dando evidentemente como resultado rendimientos más bajos. Un compuesto de la fórmula general III en la que X representa halógeno, se prepara por tanto preferiblemente por halogenación del compuesto III correspondiente en el que X representa un grupo hidroxilo.

20 Los excelentes rendimientos obtenidos en la reac-
ción de un compuesto IV con un compuesto V en el que X re-
presenta un grupo hidroxilo, son sorprendentes e inesperados. La reactividad de los derivados de alcohol bencílico frente a los agentes de alcoholación usuales es conocida
25 en general, por lo que era más verosímil una alcoholación

1.3.75

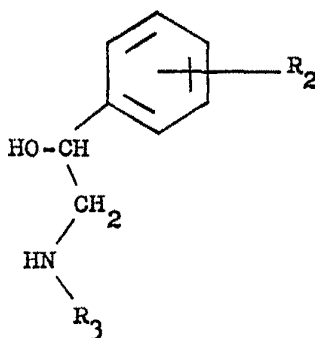
11 MAR 1975

del grupo hidroxilo (X) del compuesto V.

El compuesto IV requerido se puede preparar de diversas maneras, por ejemplo a partir de productos existentes en el mercado tales como estireno, óxido de estireno o ácido mandélico.

5 Así, un compuesto IV se puede preparar, por ejemplo, por la reacción de óxido de estireno o de un derivado de óxido de estireno, que se ha sustituido (R_2) en el núcleo de fenilo, con el compuesto $HNR_3-CH_2-CH_2-Z$, en el que R_3 tiene los significados antes citados y Z representa un grupo hidroxilo o halógeno, seguida por la halogenación del grupo o grupos hidroxilo del producto así obtenido. Otra manera consiste en la reacción de un derivado de β -halo-feniletilamina o un derivado de β -hidroxi-feniletilamina con dihaloetano o con 1-hidroxi-2-halo-etano, seguida por halogenación del o de los grupos hidroxilo, posiblemente presentes, del compuesto así obtenido.

15 La síntesis preferida para la preparación de un compuesto IV es el método en el que un derivado de β -hidroxi-feniletilamina de la fórmula VI:



VI

25
1.3.75

11 MAR 1975

en la que R_2 y R_3 tienen los significados antes citados, se hace reaccionar con óxido de etileno, después de lo cual los grupos hidroxilo del producto obtenido se someten a la halogenación de la manera usual, p.ej. con SOCl_2 , PBr_3 , etc.

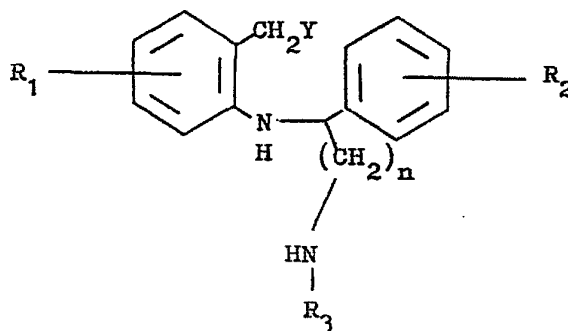
5

El compuesto VI se obtiene, por ejemplo, directamente por la reacción de óxido de estireno con una amina primaria (H_2NR_3) o indirectamente a partir de ácido mandélico convirtiendo el ácido en la amida deseada y reduciendo la amida obtenida a la amina correspondiente.

10

Los compuestos intermedios III, en los que $n = 2$ y $m = 1$, son también compuestos nuevos. Estos compuestos III, así como los compuestos III en los que $n = 1$ y $m = 2$, se pueden preparar directamente por la reacción de un compuesto de la fórmula general VII:

15



20

o una sal del mismo, en la que n , R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes citados e Y tiene el mismo significado que X definido anteriormente a excepción de halógeno, con reactivos tales

25

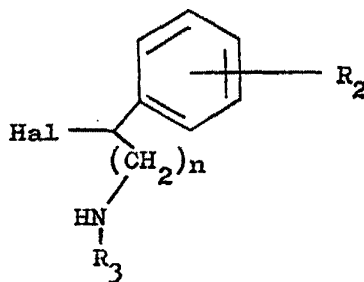
1.3.75

11 MAR. 1975

5 como (una solución acuosa de) formaldehído ($m = 1$), haluro de metileno ($m = 1$) o haluro de etileno ($m = 2$). Evidentemente, esta reacción de condensación se puede llevar a cabo también con reactivos que contienen un grupo oxo, tales como fosgeno ($m = 1$), haloformiato de alcoholo ($m = 1$), carbonato de dialcoholo ($m = 1$), haluro de monohalo-acetilo ($m = 2$), oxalato de dialcoholo ($m = 2$), etc. El o los grupos oxo en el producto de condensación así obtenido deben reducirse adicionalmente, sin embargo, para obtener el compuesto III deseado. Para estas reacciones de condensación se hace referencia a la patente Holandesa 129.434 y a la solicitud de patente Holandesa 72.12.915, en las que se han descrito tales reacciones de condensación para la formación del anillo D, a partir de sustancias de partida tricíclicas.

15 Si se utiliza el compuesto VII para la preparación de los compuestos III, se obtiene un compuesto III en el que $X =$ halógeno, por halogenación del compuesto III correspondiente en el que $X =$ hidroxilo.

20 Los, por lo que se sabe, compuestos nuevos de la fórmula general VII se pueden preparar de una manera sencilla por la reacción de un compuesto de la fórmula VIII:



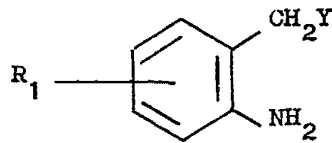
VIII

25
1.3.75



o una sal del mismo,
en la que n , R_2 y R_3 tienen los significados antes citados
y hal representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo,
con un derivado de anilina de la fórmula general IX:

5



IX

10

o una sal del mismo,
en la que R_1 e Y tienen los significados antes citados.

15

El compuesto VIII requerido se puede preparar de diversas maneras a partir de productos existentes en el mercado tales como estireno, óxido de estireno, ácido mandélico, ácido cinámico o ácido benzoil-acético. Así, el compuesto VIII, por ejemplo, se puede preparar a partir de β -hidroxi-feniletilamina (directamente asequible a partir de óxido de estireno) o de γ -hidroxi-fenilpropilamina (la cual se puede preparar en dos etapas a partir de acetato de etilbenzoilo o en tres etapas a partir de ácido cinámico) por halogenación del grupo hidroxilo.

20

Los métodos de acuerdo con la presente invención se explican con mayor detalle en el diagrama de procesos adjunto.

25

Es evidente por sí mismo que el nuevo método

1.3.75



presente para la preparación de los compuestos I no se limita a la secuencia de etapas de reacción y a los reactivos que se indican en el diagrama de procesos. En casos especiales, dependiendo del compuesto final I que haya de prepararse y de los productos de partida de que se disponga, es perfectamente posible realizar las etapas de la reacción en otra secuencia o utilizar otros reactivos que, vayan seguidos o no por una reacción química adicional, conduzcan al mismo resultado que se ha indicado en el esquema de reacción.

Las rutas de reacción mencionadas arriba para la preparación de los compuestos I significan una reducción considerable de tiempo en comparación con los métodos convencionales. Esto es aplicable en particular a la ruta de reacción indicada en el lado izquierdo del diagrama de procesos adjunto para la preparación de compuestos I con $n = 1$ y $m = 2$. En lugar de las 10 a 11 etapas de reacción a partir del anhídrido del ácido ftálico, el compuesto I ($R_1, R_2 = H, R_3 = CH_3, n = 1, m = 2$) se puede preparar ahora en 4 ó 5 etapas a partir, por ejemplo, de óxido de estireno, el cual se puede obtener en el mercado en grandes cantidades. Gracias a las reacciones químicas relativamente sencillas que se aplican en la síntesis nueva, el rendimiento en comparación con el método de preparación convencional se ha mejorado al menos en un 300 a 400%.

Los compuestos I tienen un átomo de carbono así



11 MAR 1975

métrico, por lo que los mismos se pueden obtener como mez-
clas racémicas o como compuestos ópticamente activos. Los
compuestos I ópticamente activos se pueden preparar por re-
solución de los compuestos racémicos I. Sin embargo, estos
5 enantiómeros I se pueden preparar también de un modo direc-
to llevando a cabo la resolución en una etapa anterior de
la síntesis, por ejemplo, sobre los compuestos de las fór-
mulas III ó VII.

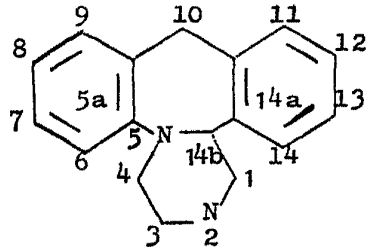
Por el término sales, en la presente invención,
10 se deben entender las sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables obtenidas por la reacción de la base li-
bre I con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido maleico,
ácido fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, etc. Sales
15 farmacéuticamente aceptables de amonio cuaternario, en par-
ticular las sales de alcohol-amonio (con 1 a 4 átomos de
carbono), se obtienen por la reacción de la base libre I
con un haluro de alcoholo, preferiblemente yoduro de metilo.
Las últimas sales poseen una acusada actividad antihistamina
20 y antiserotonina.

En los ejemplos, se ha utilizado la siguiente
nomenclatura y numeración con respecto a los productos fi-
neles de acuerdo con la fórmula I:

25
1.3.75

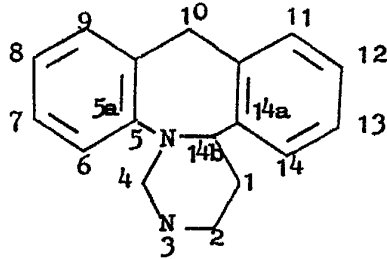
10
11 MAR 1975

5



1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo
(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina

10



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

Ejemplo I

15

Preparación de 2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo
(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina, la sal con HCl y el yodome-
tilato

1. 1(N)-[O-hidroximetil]-fenil]-2-fenil-4(N')-metil-pipera
zina.

20

A 2,3 g de β-cloro-N-metil-N-cloroetil-fenile
tilamina en 2 ml de dimetilformamida seca se añade, gota a
gota, una solución de 1,23 g de alcohol O-amino-bencílico
en 3 ml de dimetilformamida, a la temperatura ambiente. Es-
ta mezcla se agita durante media hora a la temperatura am-
biente. Se añaden después 0,8 ml de piridina y se calien-

25

1.3.75

11 MAR 1975

ta la mezcla a aproximadamente 70-80°C. Después de agitar durante media hora a esta temperatura, se enfría la mezcla, se añade a agua y se lava la mezcla acuosa con éter. La solución acuosa se alcaliniza luego con ayuda de carbonato de sodio y se extrae después con éter. Los extractos etéreos obtenidos se lavan con agua (hasta reacción neutra), se secan y se evaporan. Rendimiento: 2,1 g (75%); punto de fusión, 90-95°C. R_f en benceno:alcohol etílico (9:1) = 0,29.

2. 2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina.

2 g del producto obtenido en 1, y 20 g de ácido polifosfórico (PPA) se calientan durante 1 hora a 100°C. Después de enfriar la mezcla, se vierte ésta en agua de hielo y se extrae después con éter. La capa etérea se lava con agua hasta reacción neutra y subsiguientemente se seca y se evapora a sequedad. Rendimiento: 1,8 g (100%); punto de fusión, 95-100°C.

Punto de fusión del yodometilato, 285-289°C.

Punto de fusión de la sal con HCl, 264-267°C (descomposición).

3. Por halogenación del grupo hidroxilo del compuesto obtenido en 1 con cloruro de tionilo, se obtiene el correspondiente compuesto clorado. Este compuesto clorado se convierte en el producto final obtenido en 2 de la manera que se ha especificado en 2, pero en presencia de $AlCl_3$ en lugar de ácido polifosfórico. El rendimiento total por ambas etapas es aproximadamente 60%.

1.3.75



11 MAR 1975

Se prepara el mismo compuesto por esterificación del grupo hidroxilo del compuesto obtenido en 1 con ácido acético y tratamiento del compuesto sustituido con acetoxi así obtenido de la manera que se ha especificado en 2. Rendimiento total: 65%.

El producto de partida requerido en 1 se puede preparar de la manera siguiente:

A.1. Preparación de β -hidroxi-N-metil-N-hidroxi-etilfenil-etilamina (directa)

A 61 g de 2-metilaminoetanol en 70 ml de agua se añaden gota a gota 65 g de óxido de estireno de tal manera que la temperatura no se eleve por encima de 45°C. La mezcla se calienta luego en un baño de agua durante aproximadamente 6 horas, después de lo cual se elimina por destilación el exceso de 2-metilaminoetanol a presión reducida (0,1 mm Hg). El aceite obtenido se disuelve en una pequeña cantidad de benceno y luego se cromatografía en una columna de sílice (cuya elución se hace con una mezcla de alcohol etílico:benceno (2:8), a la que se añadieron 2 gotas de amoníaco concentrado). Después de evaporar el disolvente se obtiene un aceite de color pardo claro. ($n_D^{20} = 1,5365$). Rendimiento aproximado, 75%.

A.2. Preparación de β -hidroxi-N-metil-N-hidroxi-etilfenil-etilamina (indirecta)

a. A una solución acuosa de metilamina (72 ml; solución



1 MAR 1975

5 al 40%) y 100 ml de etanol se añaden gota a gota 24 g de óxido de estireno. La mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. Subsiguientemente se evaporan los disolventes y se destila el residuo a una presión reducida (0,2 mm de Hg a 80-85°C). El tratamiento del aceite obtenido con pentano da una sustancia cristalina. Punto de fusión de la β -hidroxi-N-metilfeniletilamina, 65-70°C. Rendimiento, 65%.

10 b. Una solución de 75 g del producto obtenido en a, y 26 g de óxido de etileno en 50 ml de etanol absoluto se calienta durante 18 horas a 60°C. Después de ello se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo aceitoso se cromatografía en una columna de sílice (cuya elución se hace con una mezcla de benceno:alcohol etílico (1:1) a la que se han añadido 2 gotas de amoníaco).

15 Después de la evaporación del disolvente se obtiene un aceite de color pardo claro (rendimiento aproximado, 90%).

20 R_f en alcohol etílico:amoníaco (9:1) = 0,67 sobre SiO_2 . ($N_D^{20} = 1,5363$).

A. Preparación de β -cloro-N-metil-N-cloroetil-feniletilamina

25 A una solución de 20 g del producto obtenido

1.3.75 - 18 -



11 MAR 1975

en A, en 60 ml de cloroformo, se añade gota a gota una solución de 40 ml de cloruro de tionilo en 60 ml de cloroformo, a 0°C.

5 Mientras que se agita la mezcla, se calienta a 60°C durante media hora. Seguidamente, se eliminan por destilación el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo. El residuo, añadido a agua de hielo, se lava tres veces con éter y se alcaliniza luego con ayuda de carbonato de sodio. La mezcla se extrae después con éter y los extractos etéreos
10 se lavan con agua hasta reacción neutra, y se secan. Después de la evaporación del éter, se obtiene un aceite de color amarillo que se utiliza para su conversión ulterior sin purificación adicional alguna. Rendimiento aproximado, 75%. $n_D^{26} = 1,5291$.

15

Ejemplo II

De una manera similar, se preparan los compuestos siguientes:

maleato de 8-cloro-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de
20 fusión, 180-185°C;

clorhidrato de 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión, 289-291°C;

maleato de 8-metoxi-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de
25 fusión, 198-199°C;

1.3.75



11 MAR. 1975

maleato de 2(N)-propil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-
-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión,
214-216°C;

5 maleato de 2(N)-7-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo-
-(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión,
230-232°C;

maleato de 8-hidroxi-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-di
benzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de
fusión, 247-250°C;

10 maleato de 2(N)-ciclopropilmetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto
de fusión, 210-213°C;

15 dimaleato de 2(N)-dimetilaminoetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de
fusión, 137-139°C (descomposición);

diclorhidrato de 2(N)- α -piridinoetil-1,2,3,4,10,14b-hexahid
dro-dibenzo(c,f)-pirazino-(1,2-a)-azepina; pun
to de fusión, 238-242°C;

20 maleato de 8-bromo-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-di
benzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de
fusión, 188-191°C;

clorhidrato de 13-metil-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
-dibenzo(c,f)-pirazino-(1,2-a)-azepina; punto
de fusión, 275°C (descomposición);

25 13-cloro-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-

1.3.75



11 MAR 1975

-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión, 123-
-125°C;

maleato de 11-metoxi-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-di
benzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fu
sión 189-194°C;

5

clorhidrato de 13-metoxi-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahi
dro-dibenzo(c,f)-pirazino-(1,2-a)-azepina; pun
to de fusión 270-272°C;

clorhidrato de 2(N)-etil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo-
-(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión
280-286°C;

10

clorhidrato de 12-cloro-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
-dibenzo(c,f)-pirazino-(1,2-a)-azepina; punto
de fusión, mayor de 290°C.

15

Ejemplo III

1. β -/(O-hidroximetil)-anilino/-N-metilfeniletilamina

A una solución de 12,3 g de alcohol O-amino-ben
cílico en 100 ml de etanol:agua (95:5) y 16 g de piridina
(0,2 moles) se añade gota a gota una solución de 20,6 g de
clorhidrato de β -cloro-N-metilfeniletilamina en 100 ml de
etanol:agua (95:5). La mezcla se calienta luego a reflujo
durante 12 horas. Se enfría a continuación la mezcla, des-
pués de lo cual se evapora el disolvente. El residuo se
vierte en agua y se lava con éter tres veces. La capa de

25

1.3.75


11 MAR 1975

agua se alcaliniza con hidróxido de sodio 2N y seguidamente se extrae con éter tres veces. Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo se utiliza sin ninguna purificación adicional.

- 5 R_f en alcohol:tolueno (1:9) = 0,55 sobre SiO_2 .
2. 1(N)-/(O-hidroximetil)-fenil/7-2-fenil-4(N')-metilpiperazina

10 A 400 ml de 1,2-dibromoetano a 100°C se añade gota a gota una solución de 10 g del producto obtenido en 1 en 30 ml de piridina, después de lo cual la mezcla se deja en reposo a esta temperatura durante 20 minutos.

15 Después de ello se separan por destilación a vacío piridina y el exceso de dibromoetano, después de lo cual se vierte el residuo en agua y se lava con éter. A continuación, la capa de agua se alcaliniza con carbonato de sodio y se extrae con éter.

La capa etérea se lava con agua, se seca y se evapora. Punto de fusión, 90-94°C. Rendimiento, 60%.

20 Se obtiene el mismo producto por reacción del compuesto obtenido en 1 con cloroacetato de etilo u oxalato de dietilo y reducción del mono- ó di-oxo-compuesto así obtenido con $LiAlH_4$.

3. 2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina

25 De la manera que se ha descrito en el ejemplo



I.2, el producto obtenido en 2 se convierte en el producto final mencionado arriba.

Punto de fusión, 96-100°C. Rendimiento, 95%.

Punto de fusión de la sal con HCl, 265°C.

5

Ejemplo IV

De una manera similar a la indicada en el ejemplo III, se preparan los compuestos siguientes:

maleato de 8-metoxi-2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión, 196-199°C;

maleato de 2(N)-propil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino(1,2-a)-azepina; punto de fusión, 212-215°C.

15

Ejemplo V

1. γ-Cloro-N-metil-fenilpropilamina

A una suspensión enfriada de 20 g de clorhidrato de γ-hidroxi-N-metil-fenilpropilamina en cloroformo se añaden gota a gota 30 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se agita subsiguientemente a la temperatura ambiente hasta que se ha disuelto toda la sustancia sólida. Se separan por destilación el cloroformo utilizado como disolvente y el exceso de cloruro de tionilo, después de lo cual el residuo se lava con éter y luego se alcaliniza (pH = 8) con una solución de carbonato de sodio (al 10%). La solución alcalina

1.3.75

11 MAR 1976

se extrae seguidamente con éter y los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan a sequedad. El residuo (aceite) se utiliza sin ninguna purificación adicional (rendimiento, 15,6 g; 85%).

5 2. 3-(O-hidroximetil)-anilino-N-metil-fenilpropilamina

De la misma manera que se ha descrito en el ejemplo III.1, 13,8 g del aceite obtenido en 1 se hacen reaccionar con alcohol O-amino-bencílico disuelto en etanol:agua (95:5) al que se han añadido 6 g de piridina. El producto obtenido (un aceite de color amarillo) se convierte ulteriormente sin ninguna purificación.

R_f en alcohol etílico:tolueno (1:9) = 0,5. Rendimiento, 70% (14,1 g).

15 3. 3(N)-(O-hidroximetil)-fenil-4-fenil-1(N)-metilhexahidropirimidina

Una solución de 13,5 g del aceite obtenido en 2 en una solución acuosa de formaldehído se agita durante 1,5 horas a aproximadamente 75°C.

Seguidamente, la mezcla se diluye con agua y se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos se lavan, se secan y se evaporan a sequedad. El residuo aceitoso (13,4 g, 95%) se utiliza sin purificación ulterior.

Se obtiene el mismo producto si se utiliza cloruro de metileno, disuelto en sulfóxido de dimetilo al que se han añadido unas gotas de trietilamina, en lugar de la



11 MAR. 1975

solución acuosa de formaldehído antes citada. Se obtiene también el mismo producto utilizando cloroformiato de etilo en lugar de cloruro de metileno y reduciendo el compuesto oxo así obtenido con LiAlH_4 .

- 5 4. 3(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirimidino(3,4-a)-azepina

De una manera similar a la indicada en el ejemplo I.2, el producto obtenido en 3 se convierte en el producto final arriba mencionado.

10 Rendimiento (aceite), 75%. Punto de fusión del fumarato, 188-191°C (descomposición).

Ejemplo VI

15 De una manera similar a la descrita en el ejemplo V, se preparan los compuestos siguientes:

clorhidrato de 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirimidino(3,4-a)-azepina; punto de fusión, 212-217°C;

3(N)-metil-7-trifluorometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirimidino(3,4-a)-azepina;

20 fumarato de (-) 3(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirimidino(3,4-a)-azepina; punto de fusión, 185-188°C, $[\alpha]_D^{20} = -333^\circ$,

fumarato de (+) 3(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirimidino(3,4-a)-azepina; punto de fusión 184-187°C, $[\alpha]_D^{20} = +335^\circ$;

25

1.3.75

11 MAR 1975

clorhidrato de 3(N)-etil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo-
-(c,f)-pirimidino(3,4-a)-azepina; punto de fu-
sión, 198-201°C.

5

Ejemplo VII

2(N)-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo(c,f)-pirazino-
-(1,2-a)-azepina

10

1 g de 1(N)[(O-hidroximetil)-fenil]-2-fenil-4-
-(N')-metil-piperazina se añade en pequeñas porciones, con
agitación, a 3 ml de ácido sulfúrico concentrado a la tem-
peratura ambiente.

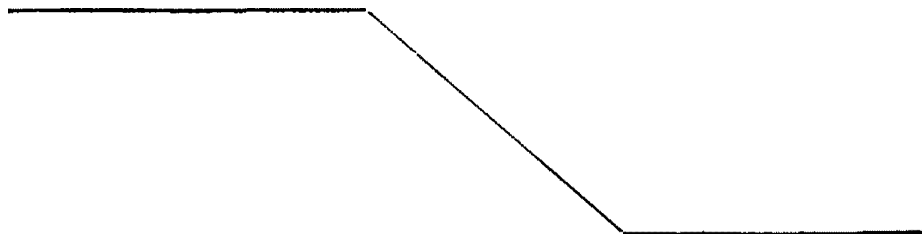
La reacción es fuertemente exotérmica, de tal
modo que la mezcla tiene que enfriarse un poco para mante-
ner la mezcla a la temperatura ambiente.

15

La mezcla se agita luego durante otras dos ho-
ras y posteriormente se vierte en agua de hielo. La mezcla
acuosa se alcaliniza con amoníaco concentrado, después de
lo cual se extrae con éter. Las capas etéreas se lavan,
se secan y se evaporan a sequedad.

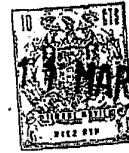
20

Punto de fusión, 90-95°C. Rendimiento, 90%.



25

1.3.75



1975

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el día 9 de Febrero de 1974, bajo el Nº 74.01807 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

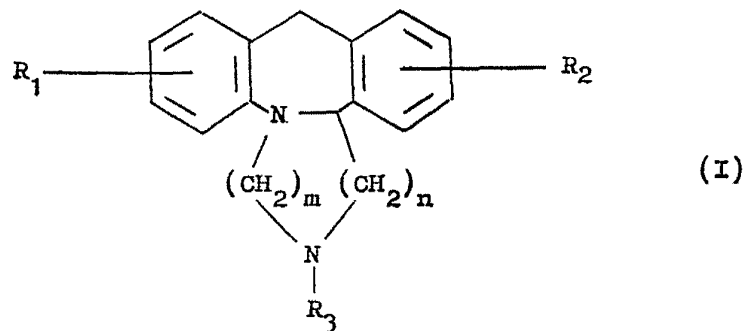
10

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:

15

1ª. Un procedimiento para la preparación de compuestos tetracíclicos de la fórmula general:

20



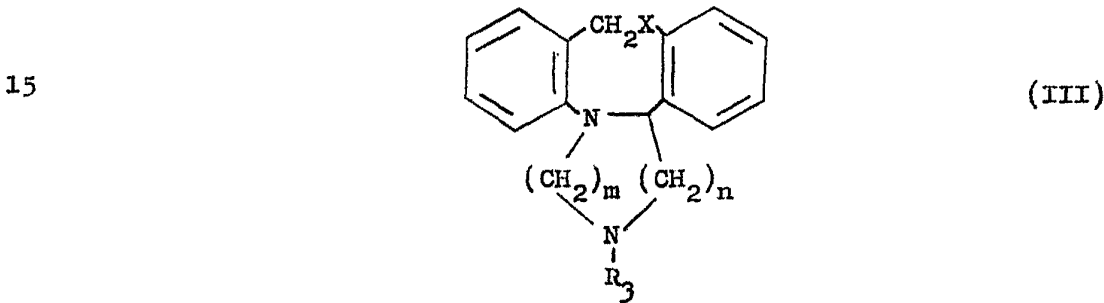
25

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

1.3.75

10 MAR 1975

5 en el que n representa los números 1 ó 2; m representa el número 1, si n = 2, y el número 2, si n = 1; R₁ y R₂ representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcohilo (de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo alcoxi (de 1 a 4 átomos de carbono) o trifluorometilo, y R₃ representa hidrógeno, alcohilo (de 1 a 6 átomos de carbono), aralcohilo (de 7 a 10 átomos de carbono) o amino-alcohilo (de 1 a 6 átomos de carbono), en el que el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido por dos grupos alcohilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o bien el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general:



20 o una sal del mismo, en la que n, m, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados citados anteriormente y X representa un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, se cierra en anillo en presencia de un ácido (de Lewis), después de lo cual el compuesto así obtenido puede convertirse en una sal farmacéutica-

25
1.3.75



mente aceptable del mismo.

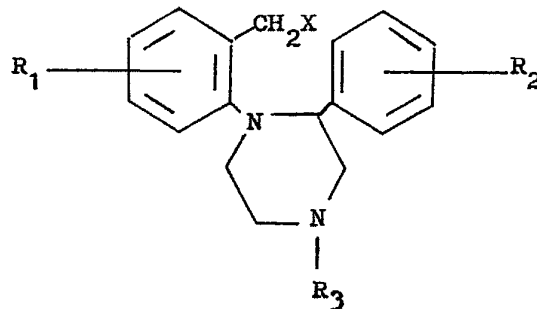
2ª. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza un compuesto de la fórmula III en la que X representa un grupo hidroxilo.

5

3ª. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el cierre en anillo se verifica en presencia de ácido polifosfórico o de un óxido de fósforo.

10

4ª. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto nuevo de la fórmula general:



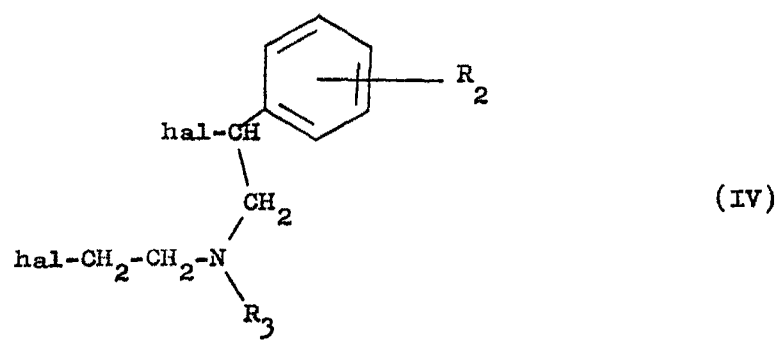
o una sal del mismo, en la que X, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, compuesto que puede utilizarse como material de partida en el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª para la preparación de los compuestos I, en los que n = 1 y m = 2, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general:

25

1.3.75

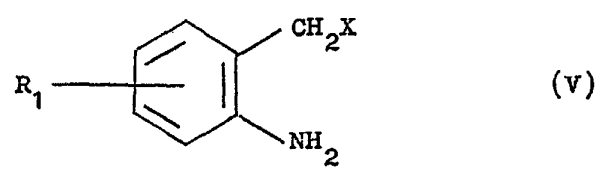
- 30 -

11 MAR 1975



o una sal del mismo, en la que R_2 y R_3 tienen los significados citados anteriormente y hal representa halógeno, se hace reaccionar con un derivado de anilina de la fórmula general

10



o una sal del mismo, en la que X y R_1 tienen los significados citados anteriormente, después de lo cual, en tanto que X representa un grupo hidroxilo, el compuesto así obtenido puede halogenarse, eterificarse o esterificarse, y/o puede convertirse en una sal.

20

5°. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza un compuesto de la fórmula V en el que X representa hidroxilo.

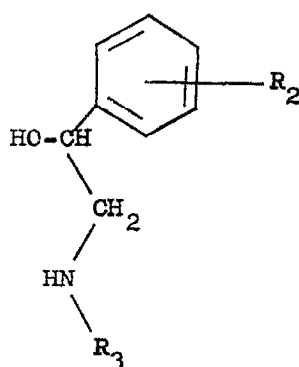
25

1.3.75

10 MAR 1975

6°. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, indicada en la reivindicación 1ª, en la que $n = 1$ y $m = 2$, caracterizado por el hecho de que a partir de un compuesto de la fórmula general:

5



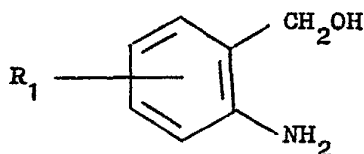
(VI)

10

o una sal del mismo, en la que R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, se llevan a cabo las reacciones siguientes: a) alcoholación del átomo de nitrógeno con ayuda de dihaloetano, 1-hidroxi-2-halo-etano o, preferiblemente, óxido de etileno, b) halogenación del grupo o de los grupos hidroxilo del compuesto así obtenido,

20 c) reacción del compuesto obtenido con un derivado de anilina de la fórmula general

25



30

1.3.75

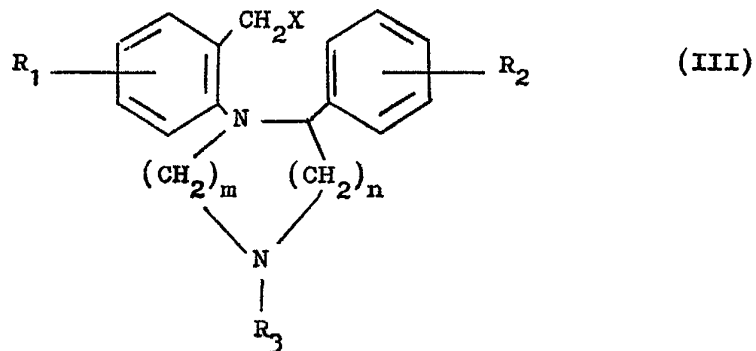


11 MAR. 1975

o una sal del mismo, en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, y d) cierre en anillo del compuesto así obtenido en presencia de un ácido (de Lewis), seguido, si se desea, por conversión del compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

5

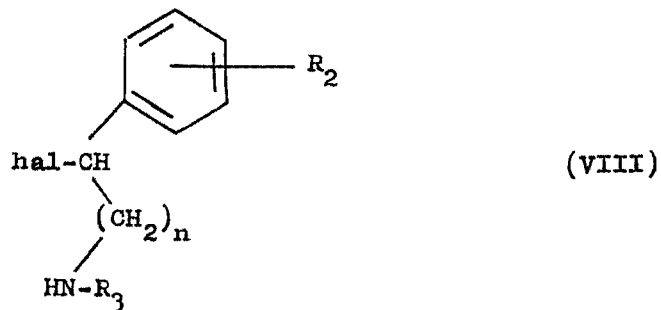
7ª. Un procedimiento para la preparación de un compuesto nuevo de la fórmula general:



15

o una sal del mismo, en la que X , n , m , R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, compuesto que puede utilizarse como material de partida en el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula general:

20

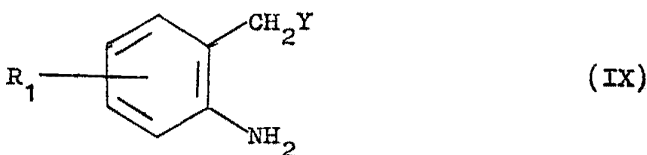


1.3.75

10 MAR 1975

o una sal del mismo, en la que R_2 , R_3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, se hace reaccionar con un derivado de anilina de la fórmula:

5



o una sal del mismo, en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª e Y representa hidroxilo, el cual puede eterificarse o esterificarse opcionalmente, seguido por la reacción del compuesto así obtenido con una solución acuosa de formaldehído o un haluro de metileno si $n = 2$ y con un haluro de etileno si $n = 1$, después de lo cual, en tanto que Y representa hidroxilo, el compuesto obtenido puede, si se desea, halogenarse, eterificarse o esterificarse y/o puede convertirse en una sal.

15

8ª. UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TETRACICLICOS.

20

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

25

1.3.75

12 MAR. 1975

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

Madrid,
P.A.

12 MAR. 1975

Fernando de Elzaburu
Por Poder. *[Signature]*

5

10

15

20

25

1.3.75

J.E.P.

[Signature]