

**ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTÉTICO DE *orto*-ALILANILINAS Y 5-ALIL-  
4,6-DICLOROPYRIMIDINAS DIRIGIDO AL DESARROLLO DE NUEVAS  
BATERÍAS DE DERIVADOS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS NITROGENADOS  
DE INTERÉS BIOLÓGICO**

**LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO**

**UNIVERSIDAD DE JAÉN  
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y ORGÁNICA**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
DOCTORADO EN QUÍMICA  
BUCARAMANGA**



**2016**

**ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTÉTICO DE *orto*-ALILANILINAS Y 5-ALIL-  
4,6-DICLOROPYRIMIDINAS DIRIGIDO AL DESARROLLO DE NUEVAS  
BATERÍAS DE DERIVADOS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS NITROGENADOS  
DE INTERÉS BIOLÓGICO**

**LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO, *Química, M.Sc.***

**Tesis doctoral en régimen de cotutela presentada como requisito para optar al título  
de Doctora en Química**

**Director: Dr. ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, *Químico, Ph.D***

**Co-Director: Dr. JUSTO COBO DOMINGO, *Químico, Ph.D***

**UNIVERSIDAD DE JAÉN  
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y ORGÁNICA**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
DOCTORADO EN QUÍMICA  
BUCARAMANGA**



**2016**

## AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos:

Expreso mis más profundos agradecimientos a todos los que de una u otra forma contribuyeron en la realización de esta tesis doctoral, a aquellos que me brindaron su ayuda durante este largo recorrido, o con quienes simplemente compartí algún momento grato que me hizo más llevadera esta difícil empresa de realizar un doctorado. Simplemente, gracias totales.

En primer lugar a Alirio. Porque sin él no habría sido posible la exitosa culminación de este arduo trabajo. Muchas gracias por su dedicación y paciencia durante este largo camino de más de cinco años. Muchas gracias por darme ánimo en los no pocos momentos en que no quería continuar y me parecía imposible cumplir esta meta. Muchas gracias por alentarme a perseguir mis sueños y alcanzar mis metas. Las palabras sobran, él sabe todo lo que significa para mí, y lo mucho que le agradezco su compañía y su enorme contribución en mi formación personal y profesional.

Al profesor Justo, por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, y de contar con su guía y consejo durante el desarrollo de mi tesis doctoral. Por su paciencia, sus enseñanzas y consejos en materia profesional. Pero además por su invaluable amistad.

Al profesor Antonio Marchal, un excelente ser humano, por todas las atenciones y el apoyo que me brindó durante los casi dos años que estuve en Jaén.

Al Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén, especialmente al profesor Manuel Noguerras por su colaboración.

A la Escuela de Doctorado de la Universidad de Jaén por el apoyo económico otorgado para cubrir los gastos durante mi estancia en Jaén.

A COLCIENCIAS por el crédito condonable otorgado para la realización de este doctorado y por la financiación del proyecto dentro del marco del cual se realizó esta tesis doctoral.

A la doctora Elena Stashenko por la colaboración en la toma de los espectros de masas.

Al profesor Daniel Molina y a Mary Helena del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

Al personal del CICT de la Universidad de Jaén (muy especialmente a Oscar del Pico y Juan Castro) por su colaboración en la toma de los espectros de RMN y de MS, pero especialmente por su amabilidad y disposición a colaborar siempre.

Al Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos por el estudio de la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados.

A Jorge Jurado e Isidro Burgos, cuyos trabajos de grado estuvieron directamente relacionados con la temática de esta tesis doctoral.

A los compañeros de Laboratorio con quienes coincidí en algún momento de mi estancia en la Universidad de Jaén (José Manuel, Ángel, Alfonso, Daniel y la profesora Maite), con quienes compartí ratos muy agradables.

A todos los que han sido mis compañeros en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, porque hemos compartido demasiado tiempo, agobios y risas juntos. Muy especialmente a Yeyito por ser un sol, y por todas sus ocurrencias que tanto me hacían reír en los momentos de agobio.

En último lugar, pero de manera muy especial a mi familia: mis padres (Gladys y Domingo) y mi abuela Elizabeth (Q.E.P.D) por estar siempre a mi lado y por su amor incondicional.

## CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	37
<b>1. MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</b>	42
1.1. LAS 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPINAS: ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS	42
1.1.1. Actividad biológica de las dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas	43
1.1.2. Métodos de síntesis de las dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas	47
1.2. LAS 10,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[ <i>b,f</i> ]AZEPINAS Y LAS 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS: ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS	55
1.2.1. Actividad biológica de las 10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepinas	55
1.2.2. Métodos de síntesis de las 10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepinas	60
1.2.3. Métodos de síntesis de 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas	63
1.3. LOS BENZIMIDAZOLES: ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS	65
1.3.1. Actividad biológica de los benzimidazoles	65
1.3.2. Métodos de síntesis de benzimidazoles	68
1.4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PIRIMIDINAS Y DE ALGUNOS DE SUS SISTEMAS FUSIONADOS	71
1.5. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LAS [1,2,4]TRIAZOLO[4,3- <i>c</i> ]-PIRIMIDINAS	77
1.6. ATROPOISOMERISMO	79
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	81

<b>3. OBJETIVOS</b>	83
3.1. OBJETIVOS GENERALES	83
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	83
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	85
4.1. EVALUACIÓN DE LAS DIFERENTES APROXIMACIONES SINTÉTICAS DISEÑADAS PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DE LOS FÁRMACOS MIANSERINA Y EPINASTINA	85
4.1.1. Síntesis de los precursores estratégicos 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetatos de metilo <b>2</b> y 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetamidas <b>3</b>	85
4.1.2. Evaluación de las aproximaciones sintéticas basadas en el uso de las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas <b>3a-c</b> como productos de partida (Rutas 1, 2 y 3)	92
4.1.3. Evaluación del cuarto enfoque sintético diseñado para acceder a los nuevos derivados de la mianserina basado en el uso de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo <b>2</b> como productos de partida (Rutas 4 y 5)	107
4.2. SÍNTESIS Y POSTERIOR FUNCIONALIZACIÓN DE NUEVAS SERIES DE 5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS	128
4.2.1. Síntesis de las 5-alil-6-cloro-4-(amino-sustituido)pirimidinas <b>18a-u</b> precursoras	130
4.2.2. Síntesis de los 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazoles <b>19a-c</b> y sus productos de aminólisis, las 5-alil-4-(arilmetilamino)-6-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)pirimidinas <b>20a-j</b>	152
4.2.3. Ciclación de Friedel-Crafts de las aminopirimidinas <b>18</b> y <b>20</b> . Obtención de las 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas	160

	<b>21</b> y los híbridos moleculares 4-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b>22</b>	
4.2.4.	Diversificación estructural de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b>21</b>	189
<b>5.</b>	<b>ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS NUEVAS 6,11-DIHIDRO-5<i>H</i>-BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4-<i>f</i>]AZEPINAS Y SUS DERIVADOS</b>	<b>205</b>
5.1.	GENERALIDADES	205
5.2.	PROTOCOLO Y PARÁMETROS EMPLEADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-CANCERÍGENA	208
5.3.	RESULTADOS DEL ENSAYO A UNA DOSIS (10 μM) DE LOS COMPUESTOS SELECCIONADOS	210
5.4.	RESULTADOS DEL ENSAYO A CINCO DOSIS (100, 10, 1, 0.1 Y 0.01 μM) DE LOS TRECE COMPUESTOS SELECCIONADOS	217
<b>6.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>238</b>
6.1.	GENERAL	238
6.2.	PREPARACIÓN DE LOS 2-(2-ALILARIL)AMINO-2-FENILACETATOS DE METILO <b>2a-d</b>	240
6.3.	PREPARACIÓN DE LAS 2-((2-ALILARIL)AMINO)-2-FENILACETAMIDAS <b>3a-c</b>	243
6.4.	PREPARACIÓN DE LAS <i>cis/trans</i> -11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPINA-6-CARBOXAMIDAS <b>4aa'</b>	245
6.5.	PREPARACIÓN DE LA <i>trans</i> -11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[ <i>b,e</i> ]AZEPIN-6-ILMETANAMINA <b>5</b>	247
6.6.	<i>N</i> -BROMOACETILACIÓN DE LA 2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENIL-ACETAMIDA <b>3b</b>	248
6.7.	HIDRÓLISIS DEL 2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENILACETATO DE METILO <b>2b</b> Y POSTERIOR PREPARACIÓN	249

	DEL (2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENILACETIL) GLICINATO DE METILO <b><u>7</u></b>	
6.8.	HIDRÓLISIS DEL (2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENILACETIL) GLICINATO DE METILO Y POSTERIOR PREPARACIÓN DE LA 1-(2-ALIL-4-METILFENIL)-6-FENILPIPERAZINA-2,5-DIONA <b><u>8</u></b>	250
6.9.	<i>N</i> -CLOROACETILACIÓN DE LOS 2-(2-ALILARIL)AMINO-2-FENILACETATOS DE METILO <b><u>2a-d</u></b>	252
6.10.	PREPARACIÓN DE LAS 4-(2-ALILARIL)-1-BENCIL-3-FENILPIPERAZINA-2,5-DIONAS <b><u>10a-d</u></b>	255
6.11.	REDUCCIÓN DE LAS 4-(2-ALILARIL)-1-BENCIL-3-FENILPIPERAZINA-2,5-DIONAS <b><u>10a,b</u></b>	259
6.12.	PREPARACIÓN DE LAS 5-ALIL-4,6-DICLOROPIRIMIDINAS <b><u>12a-c</u></b>	261
6.13.	PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i> -METILANILINAS <b><u>13b-d</u></b> , <b><u>13f,g</u></b>	263
6.14.	PREPARACIÓN DE LA <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>1</sup> -DIMETIL- <i>N</i> <sup>3</sup> -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA <b><u>14</u></b>	265
6.15.	SÍNTESIS DE LAS 5-ALIL-6-CLORO-4-(AMINO-SUSTITUIDO)PIRIMIDINAS <b><u>18a-v</u></b>	266
6.16.	PREPARACIÓN DE LOS 1-(5-ALIL-6-CLOROPIRIMIDIN-4-IL)-1 <i>H</i> -BENZO[ <i>d</i> ]IMIDAZOLES <b><u>19a-c</u></b>	283
6.17.	PREPARACIÓN DE LAS 5-ALIL-6-(1 <i>H</i> -BENZO[ <i>d</i> ]IMIDAZOL-1-IL)- <i>N</i> -METIL- <i>N</i> -FENIL(ARIL)PIRIMIDIN-4-AMINAS <b><u>20a-j</u></b>	285
6.18.	PREPARACIÓN DE LAS 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS <b><u>21aa'-u</u></b> Y LAS 4-(1 <i>H</i> -BENZO[ <i>d</i> ]IMIDAZOL-1-IL)-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS <b><u>22a-j</u></b>	293
6.19.	PREPARACIÓN DE LAS 4-BUTOXI-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS <b><u>23a-f</u></b>	319

6.20. PREPARACIÓN DE LAS 4-(DIMETILAMINO)-6,11-DIMETIL- 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS <b><u>24a-h</u></b>	323
6.21. PREPARACIÓN DE LAS 4-(BENCILAMINO)-6,11-DIMETIL- 6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[ <i>b</i> ]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i> ]AZEPINAS <b><u>25a-e</u></b>	329
6.22. PREPARACIÓN DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7 <i>H</i> - [1,2,4]TRIAZOLO[4',3':1,6]PIRIMIDO[4,5- <i>b</i> ]BENZO[ <i>f</i> ]AZEPINA <b><u>26a</u></b>	333
6.23. SÍNTESIS DE LAS 3-ARIL-7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7 <i>H</i> - [1,2,4]TRIAZOLO[4',3':1,6]PIRIMIDO[4,5- <i>b</i> ]BENZO[ <i>f</i> ]AZEPINAS <b><u>26b-p</u></b>	334
<b>7. DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	347
<b>8. CONCLUSIONES</b>	349
<b>9. RECOMENDACIONES</b>	352
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	355
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	375
<b>ANEXOS</b>	378

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Comparación de las aproximaciones sintéticas TOS, Química Combinatoria y DOS	39
<b>Figura 2.</b> Estructuras generales de los sistemas tricíclicos de la dihidrodibenzo[ <i>b,e</i> ]- y dihidrodibenzo[ <i>b,f</i> ]azepina	43
<b>Figura 3.</b> Ejemplos representativos de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas con diferentes tipos de actividades biológicas	44
<b>Figura 4.</b> Dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas que actúan como moduladores de los eceptores hepáticos X (LRX)	45
<b>Figura 5.</b> Dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas con actividad anticonvulsiva	45
<b>Figura 6.</b> Estructuras de los fármacos mianserina ( <b>12</b> ), metoximianserina ( <b>13</b> ) y epinastina ( <b>14</b> )	46
<b>Figura 7.</b> Otros derivados policíclicos de la dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina de interés farmacológico	47
<b>Figura 8.</b> Amitriptilina y antidepresivos tricíclicos derivados de la dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepina	56
<b>Figura 9.</b> Estructuras de los anticonvulsivos carbamazepina ( <b>68</b> ), oxcarbazepina ( <b>69</b> ) y acetato de eslicarbazepina ( <b>70</b> )	56
<b>Figura 10.</b> Otros derivados de la dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepina biológicamente activos desarrollados a partir de la carbamazepina y la oxcarbazepina	58
<b>Figura 11.</b> Ejemplos de dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepinas y algunos heteroanálogos con actividad anticancerígena	59
<b>Figura 12.</b> Fármacos que contienen en su estructura el núcleo del benzimidazol	66
<b>Figura 13.</b> Benzimidazoles con actividad anticancerígena notable	68
<b>Figura 14.</b> Ejemplos de pirimidinas de importancia biológica transcendental	72
<b>Figura 15.</b> Fármacos pirimidínicos de uso clínico generalizado	73

<b>Figura 16.</b> Compuestos con propiedades anticancerígenas que combinan en sus estructuras los núcleos de la pirimidina y el benzimidazol	74
<b>Figura 17.</b> Derivados fusionados de la pirimidina con amplio rango de actividad biológica	75
<b>Figura 18.</b> Algunas [1,2,4]triazolo[4,3- <i>c</i> ]pirimidinas con actividad biológica variada	76
<b>Figura 19.</b> Rotámeros del ácido [1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxílico ( <b>199</b> )	80
<b>Figura 20.</b> Tipos de sistemas bicíclicos que presentan atropisomerismo	80
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo <b>2c</b>	89
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida <b>3c</b>	92
<b>Figura 23.</b> Comparación de los espectros de RMN <sup>1</sup> H de las dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas diastereómeras <b>4a</b> y <b>4a'</b>	98
<b>Figura 24.</b> Comparación de los espectros NOESY de las <i>cis</i> -/ <i>trans</i> -11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-6-carboxamidas <b>4a</b> y <b>4a'</b>	100
<b>Figura 25.</b> Diagrama ORTEP de la <i>cis</i> -11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina-6-carboxamida <b>4a</b>	100
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la <i>trans</i> -11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-6-il-metanamina <b>5</b>	103
<b>Figura 27.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C de la 1-(2-alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona <b>8</b>	120
<b>Figura 28.</b> Diagrama ORTEP de la 4-(2-alil-3,5-dimetilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona <b>10d</b>	121
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina <b>11a</b> con expansiones de las señales correspondientes a los protones del anillo de piperazina	126
<b>Figura 30.</b> Expansión de la zona de 2.00-4.50 ppm del espectro de <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H COSY de la 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina <b>11a</b>	127

<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 5-alil-6-cloro-4-((fenil)metilamino)pirimidina <b>18a</b>	145
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la N <sup>1</sup> -(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> ,N <sup>3</sup> -dimetil-N <sup>1</sup> -fenilpropano-1,3-diamina <b>18q</b>	146
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)indolina <b>18r</b>	147
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la N <sup>1</sup> -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diamina <b>18t</b>	147
<b>Figura 35.</b> Espectro de correlación homonuclear COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H de la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>18s</b>	149
<b>Figura 36.</b> Expansión de la zona de las señales de los protones y carbonos aromáticos en el espectro de correlación heteronuclear HMBC de la diamina <b>18u</b>	151
<b>Figura 37.</b> Espectro NOESY del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol <b>19b</b>	156
<b>Figura 38.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C de la 5-alil-6-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-4-(( <i>p</i> -tolil)metilamino)pirimidina <b>20b</b>	159
<b>Figura 39.</b> Diagrama ORTEP de la 5-alil-6-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-4-(( <i>p</i> -tolil)metilamino)pirimidina <b>20b</b>	160
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina <b>21a</b>	176
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H del 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1- <i>hi</i> ]indol <b>21r</b>	177
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 4-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina <b>22a</b>	178
<b>Figura 43.</b> Expansión de la región alifática del espectro de correlación homonuclear COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H (1.00-4.50 ppm) del tetraciclo <b>21r</b>	179
<b>Figura 44.</b> Espectro NOESY de la 6,7,9,11-tetrametil-4-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina <b>22j</b>	181

<b>Figura 45.</b> Diagramas ORTEP de los compuestos <b>21a</b> , <b>21r</b> y <b>22a</b>	182
<b>Figura 46.</b> Espectros de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del híbrido molecular <b>22d</b> con las asignaciones de todos los protones y carbono	185
<b>Figura 47.</b> Espectros de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de la 4'-(1'' <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1''-il)-6',8'-dimetil-5',8'-dihidro-6' <i>H</i> -espiro[ciclohexano-1,7'-pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidina]-2,5-dien-4-ona <b>22c''</b>	187
<b>Figura 48.</b> Expansión de la zona del espectro HMBC del espirano <b>22c''</b> donde se registran las correlaciones entre el espirocarbono 1-C/7'-C y los protones 5'- $\text{H}_{ax}\text{H}_{eq}$ , 6'-H, 6'- $\text{CH}_3$ y 8'- $\text{CH}_3$	188
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina <b>23a</b>	199
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la 4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina <b>24a</b>	199
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la 4-(bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina <b>25<sup>a</sup></b>	200
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la 7,12-dimetil-3-fenil-12,13-dihidro-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5- <i>b</i> ]benzo[ <i>f</i> ]azepina <b>26b</b>	201
<b>Figura 53.</b> Espectro NOESY de la 3-(4-flúorofenil)-5,7,12-trimetil-12,13-dihidro-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5- <i>b</i> ]benzo[ <i>f</i> ]azepina <b>26o</b>	202
<b>Figura 54.</b> Diagramas ORTEP de las 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas 4-sustituidas <b>23d</b> , <b>24d</b> y <b>25b</b>	204
<b>Figura 55.</b> Diagrama de flujo del programa de los ensayos de actividad anticancerígena realizados por el NCI	207
<b>Figura 56.</b> 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas evaluadas en el ensayo multidosis y valores medios (MG-MID) determinados de los parámetros $\text{GI}_{50}$ , TGI y $\text{LC}_{50}$	218

## LISTA DE ESQUEMAS

	<b>Página</b>
<b>Esquema 1.</b> Uso de la transposición de Schmidt en la síntesis de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepin-2,5-dionas	48
<b>Esquema 2.</b> La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts como herramienta de síntesis de 6,11-dihidro-11-etil-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas	48
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas a través de ciclaciones intramoleculares promovidas por catalizadores de paladio	49
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de ansiolíticos tetracíclicos del tipo isoxazolodibenzoazepina a partir de la <i>orto</i> -bencilanilina	50
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de van der Burg del antidepresivo mianserina	51
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de Wikström de análogos estructurales de la mianserina	52
<b>Esquema 7.</b> Preparación comercial de la epinastina	53
<b>Esquema 8.</b> Sustratos utilizados para acceder a la diamina ( <b>48</b> ), el precursor clave de la epinastina	53
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de la 3- <i>N</i> -benzoilaminoepinastina ( <b>61</b> )	54
<b>Esquema 10.</b> Síntesis enantioselectiva de la ( <i>S</i> )-(+)-epinastina y la ( <i>S</i> )-(+)-mianserina	55
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de los derivados difluorados de la imipramina ( <b>86</b> ) mediante ciclación de <i>o,o'</i> -diaminofeniletanos	60
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de Jensen de los derivados de la imipramina ( <b>88</b> )	61
<b>Esquema 13.</b> Construcción del anillo de la dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepina mediante la expansión del anillo central de la acridina vía radicales libres	61
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de dibenzo[ <i>b,f</i> ]azepinas mediante el rearreglo catalizado por PPA de los <i>N</i> -arilindoles ( <b>96</b> )	62

<b>Esquema 15.</b> Síntesis de precursores de la oxcarbazepina empleando la acilación intramolecular de Friedel–Crafts de derivados del ácido 2–2–(fenilamino)fenil)acético	62
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de precursores de la oxcarbazepina a través de la metalación de <i>N</i> – <i>o</i> –tolilantranilamidas	63
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de Kobayashi de las 5,6–dihidro–11 <i>H</i> –benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4– <i>f</i> ]azepinas ( <b>105</b> )	64
<b>Esquema 18.</b> Síntesis de Bouillon de la pirimidobenzoazepina ( <b>108</b> )	64
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de Buchwald y Tsvelikhosvsky de la 2,4–dimetil–11 <i>H</i> –benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4– <i>f</i> ]azepina ( <b>112</b> )	65
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de Ohlmeyer y Katrinsky de las 6,11–dihidro–5 <i>H</i> –benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4– <i>f</i> ]azepinas ( <b>115</b> ) con actividad anticancerígena	65
<b>Esquema 21.</b> Métodos generales de síntesis de benzimidazoles a partir de 1,2–fenilendiaminas	69
<b>Esquema 22.</b> Síntesis de benzimidazoles catalizadas por metales de transición	70
<b>Esquema 23.</b> Enfoques metodológicos generales para acceder al sistema heterocíclico de la [1,2,4]triazolo[4,3– <i>c</i> ]pirimidina	77
<b>Esquema 24.</b> Síntesis de Jachack de las pirazolo–triazolo–pirimidinas ( <b>191</b> )	78
<b>Esquema 25.</b> Síntesis de triazolo[4,3– <i>c</i> ]pirimidinas vía la ciclación oxidativa de arilidenhidracinilpirimidinas catalizada por FeCl <sub>3</sub>	78
<b>Esquema 26.</b> Síntesis de las triazolo[4,3– <i>c</i> ]pirimidinas ( <b>198</b> ) catalizada por yodobencenodiacetato	79
<b>Esquema 27.</b> Las <i>o</i> –alilanilinas como potenciales precursores estratégicos en la síntesis de nuevos análogos de los fármacos mianserina y epinastina	82
<b>Esquema 28.</b> Las 5–alil–4,6–dicloropirimidinas como precursores estratégicos en la creación de una quimioteca estructuralmente diversa de	82

nuevos derivados de la 5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina	
<b>Esquema 29.</b> Rutas de síntesis diseñadas para acceder a los nuevos derivados de la mianserina <b>I</b> y la epinastina <b>VI</b> , basadas en el empleo de las 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetamidas <b>3</b>	86
<b>Esquema 30.</b> Rutas de síntesis diseñadas para acceder a los nuevos derivados de la mianserina <b>VIII</b> a partir de los 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetatos de etilo <b>2</b>	86
<b>Esquema 31.</b> Síntesis de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo <b>2</b> y las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas <b>3</b>	87
<b>Esquema 32.</b> Ciclación electrofílica intramolecular de la 2-((2-alilfenil)amino)-2-fenilacetamida <b>3a</b> promovida con el ácido triflico	94
<b>Esquema 33.</b> Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina-6-carboxamidas diastereómeras <b>4a</b> y <b>4a'</b>	96
<b>Esquema 34.</b> Intentos fallidos de la ciclación intramolecular de las $\alpha$ -aminoacetamidas <b>3b,c</b>	101
<b>Esquema 35.</b> Preparación de la diamina <b>5</b>	102
<b>Esquema 36.</b> Intentos fallidos de ciclocondensación de la diamina <b>5</b> para acceder a nuevos análogos de la epinastina	104
<b>Esquema 37.</b> Segunda aproximación sintética diseñada, pero fallida, para acceder a los nuevos derivados de la mianserina	105
<b>Esquema 38.</b> Intentos fallidos de reducción de la $\alpha$ -aminoacetamida <b>3c</b> empleando hidruro de litio y aluminio como agente reductor	107
<b>Esquema 39.</b> Secuencia de reacciones para preparar la 1-(2-alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona <b>8</b>	108
<b>Esquema 40.</b> Principal fragmentación del ión molecular de <b>7</b>	109
<b>Esquema 41.</b> Segunda secuencia de reacciones para acceder a las 4-(2-alilaril)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas <b>10</b>	111

<b>Esquema 42.</b> Rutas de fragmentación propuestas para la formación de los iones pico de base de los compuestos <b>9a-d</b>	113
<b>Esquema 43.</b> Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular de la 1-(2-alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona <b>8</b>	116
<b>Esquema 44.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-(2-alilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas <b>10a-d</b>	117
<b>Esquema 45.</b> Intentos fallidos de ciclación de las 2,5-dioxopiperazinas <b>8</b> y <b>10a</b>	122
<b>Esquema 46.</b> Reducción de las 4-(2-alilaril)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas <b>10a,b</b>	123
<b>Esquema 47.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazinas <b>11a,b</b>	124
<b>Esquema 48.</b> Esquema sintético de general diseñado para la síntesis de las dianas de interés <b>21</b> y <b>22</b>	129
<b>Esquema 49.</b> Síntesis de las benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas C-4 funcionalizadas <b>23-25</b> y construcción del nuevo sistema tetracíclico [1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5- <i>b</i> ]benzo[ <i>f</i> ]azepina <b>26</b>	130
<b>Esquema 50.</b> Síntesis de las 5-alil-6-cloro-4-aminopirimidinas <b>18a-u</b> precursoras	133
<b>Esquema 51.</b> Reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina <b>12a</b> con la <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>1</sup> -dimetil- <i>N</i> <sup>3</sup> -fenilpropano-1,3-diamina <b>14</b>	138
<b>Esquema 52.</b> Reacción de aminólisis entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina <b>12a</b> y el 3-(fenilamino)-propanoato de etilo	139
<b>Esquema 53.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos <b>18aa'-p</b>	141
<b>Esquema 54.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos <b>18r,s</b>	141

<b>Esquema 55.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diaminas <b>18t,u</b>	142
<b>Esquema 56.</b> Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular de la $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)- $N^3,N^3$ -dimetil- $N^1$ -fenilpropano-1,3-diamina <b>18q</b>	143
<b>Esquema 57.</b> Reacción de aminólisis entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina <b>12a</b> y la 4-metilbenceno-1,2-diamina <b>16b</b>	150
<b>Esquema 58.</b> Síntesis de los compuestos conjugados 5-alil-4-(arilmetilamino)-6-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)pirimidinas <b>20a-j</b>	152
<b>Esquema 59.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazoles <b>19a-c</b>	154
<b>Esquema 60.</b> Explicación gráfica de la posible causa del desdoblamiento que presentan los protones metilénicos en el espectro del compuesto <b>19b</b>	155
<b>Esquema 61.</b> Síntesis de las nuevas series de 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b>21a-s</b>	162
<b>Esquema 62.</b> Síntesis de los nuevos híbridos moleculares <b>22a-j</b> , <b>22c'</b> , <b>22f'</b> y <b>22i'</b> y de los espiro-derivados <b>22c''</b> y <b>22f''</b>	165
<b>Esquema 63.</b> Mecanismo propuesto para la formación de los espiranos <b>22c''</b> y <b>22f''</b>	167
<b>Esquema 64.</b> Patrón de fragmentación propuesto para las 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b>21a-p</b> , <b>21r,s</b> , <b>21c'</b> , <b>21j'</b> , <b>21o'</b> , <b>22a-j</b> , <b>22c'</b> y <b>22f'</b>	170
<b>Esquema 65.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los espiroderivados <b>22c''</b> y <b>22f''</b>	170
<b>Esquema 66.</b> Patrón de fragmentación propuesto para la 3-(4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepin-11-il)- $N,N$ -dimetilpropan-1-amina <b>21q</b>	172

<b>Esquema 67.</b> Funcionalización de la posición C-4 de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b><u>21</u></b> vía la sustitución nucleofílica aromática	191
<b>Esquema 68.</b> Desarrollo de la nueva batería de derivados de la 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5- <i>b</i> ]benzo[ <i>f</i> ]azepina <b><u>26a-p</u></b>	192
<b>Esquema 69.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido [5,4- <i>f</i> ]azepinas <b><u>23a-f</u></b>	195
<b>Esquema 70.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los derivados 4-dimetilamino sustituidos <b><u>24a-h</u></b>	195
<b>Esquema 71.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los derivados 4-bencilamino sustituidos <b><u>25a-e</u></b>	196
<b>Esquema 72.</b> Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los derivados tetracíclicos <b><u>26a-p</u></b>	197
<b>Esquema 73.</b> Algunas transformaciones químicas propuestas para las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b><u>21</u></b>	352
<b>Esquema 74.</b> Funcionalización de la posición C-2 del sistema de la 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepina vía fragmento metiltio	353

## LISTA DE TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.</b> Condiciones de reacción examinadas para llevar a cabo la ciclocondensación intramolecular de <b>7</b>	110
<b>Tabla 2.</b> Condiciones de reacción examinadas para la reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina <b>12a</b> con la <i>N</i> -metilanilina <b>13a</b>	132
<b>Tabla 3.</b> Tiempos de reacción y rendimientos para la síntesis de las 5-alil-6-cloro-4-(arilmetilamino)pirimidinas <b>18a-u</b>	135
<b>Tabla 4.</b> Optimización de las condiciones de la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de <b>18a</b> con diferentes ácidos de Brønsted	161
<b>Tabla 5.</b> Condiciones de reacción y rendimientos para la síntesis de las 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas <b>21</b>	163
<b>Tabla 6.</b> Condiciones de reacción y rendimientos para la síntesis de los híbridos moleculares 4-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]pirimido[5,4- <i>f</i> ]azepinas y los espiroderivados <b>22</b>	165
<b>Tabla 7.</b> Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos <b>21a-c</b> , <b>21e,j</b> , <b>22b,c</b> , <b>22f-j</b> y <b>24e</b> evaluados <i>in vitro</i> a 10 μM sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas	214
<b>Tabla 8.</b> Concentración de inhibición de crecimiento (GI <sub>50</sub> , μM) y concentración de inhibición total de crecimiento (TGI, μM) de los compuestos <b>21a-c</b> , <b>21e,j</b> y <b>24e</b> evaluados a cinco dosis contra todas las líneas celulares tumorales	226

<b>Tabla 9.</b> Concentración de inhibición de crecimiento ( $GI_{50}$ , $\mu M$ ) y concentración de inhibición total de crecimiento (TGI, $\mu M$ ) de los compuestos <b>22b,c</b> y <b>22f-j</b> evaluados a cinco dosis contra todas las líneas celulares tumorales	229
<b>Tabla 10.</b> Concentración letal ( $LC_{50}$ ) de los compuestos <b>21a-c</b> , <b>21e,j</b> , <b>22b,c</b> , <b>22f-j</b> y <b>24e</b> evaluados <i>in vitro</i> a cinco dosis contra todas las líneas celulares tumorales	232
<b>Tabla 11.</b> Valores promedios de la concentración de inhibición de crecimiento ( $GI_{50}$ , $\mu M$ ) y selectividad para los sub-paneles <b>I-IX</b> y valores medios (MG-MID) para el panel completo, de los compuestos evaluados	235
<b>Tabla 12.</b> Valores promedios de la concentración de inhibición total de crecimiento (TGI, $\mu M$ ) para los sub-paneles <b>I-IX</b> y valores medios (MG-MID) para el panel completo, de los compuestos evaluados	236
<b>Tabla 13.</b> Valores promedios de la concentración letal ( $LC_{50}$ , $\mu M$ ) para los sub-paneles <b>I-IX</b> y valores medios (MG-MID) para el panel completo, de los compuestos evaluados	237

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Página</b>
<b>ANEXOS A. ESPECTROS DE IR, MS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LOS 2-((2-ALIL-3-CLORO-6-METILFENIL)AMINO) ACETATOS DE METILO <u>2b,c</u></b>	379
<b>Anexo A.1. Espectro de IR de <u>2b</u></b>	379
<b>Anexo A.2. Espectro de MS de <u>2b</u></b>	379
<b>Anexo A.3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de <u>2b</u></b>	380
<b>Anexo A.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de <u>2b</u></b>	380
<b>Anexo A.5. Espectro de IR de <u>2c</u></b>	381
<b>Anexo A.6. Espectro de MS de <u>2c</u></b>	381
<b>Anexo A.7. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de <u>2c</u></b>	382
<b>ANEXOS B. ESPECTROS DE IR, MS, RMN <sup>1</sup>H Y RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LAS 2-((2-ALILFENIL)AMINO)-2-FENILACETAMIDAS <u>3b,c</u></b>	382
<b>Anexo B.1. Espectro de IR de <u>3b</u></b>	382
<b>Anexo B.2. Espectro de MS de <u>3b</u></b>	383
<b>Anexo B.3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de <u>3b</u></b>	383
<b>Anexo B.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de <u>3b</u></b>	384
<b>Anexo B.5. Espectro de IR de <u>3c</u></b>	384
<b>Anexo B.6. Espectro de MS de <u>3c</u></b>	385
<b>Anexo B.7. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de <u>3c</u></b>	385
<b>ANEXOS C. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LAS <i>cis/trans</i>-11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5<i>H</i>-DIBENZO[<i>b,e</i>]AZEPINA-6-CARBOXAMIDAS <u>4aa'</u></b>	386
<b>Anexo C.1. Espectro de IR de <u>4a</u></b>	386
<b>Anexo C.2. Espectro de MS de <u>4a</u></b>	386

<b>Anexo C.3.</b> Espectro de HRMS de <b><u>4a</u></b>	387
<b>Anexo C.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>4a</u></b>	387
<b>Anexo C.5.</b> Espectro de IR de <b><u>4a'</u></b>	388
<b>Anexo C.6.</b> Espectro de MS de <b><u>4a'</u></b>	388
<b>Anexo C.7.</b> Espectro de HRMS de <b><u>4a'</u></b>	389
<b>Anexo C.8.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>4a'</u></b>	389
<b>ANEXOS D. ESPECTROS DE IR, MS, RMN <sup>1</sup>H Y RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LOS COMPUESTOS <u>7</u> Y <u>8</u></b>	390
<b>Anexo D.1.</b> Espectro de IR de <b><u>7</u></b>	390
<b>Anexo D.2.</b> Espectro de MS de <b><u>7</u></b>	390
<b>Anexo D.3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b><u>7</u></b>	391
<b>Anexo D.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>7</u></b>	391
<b>Anexo D.5.</b> Espectro de IR de <b><u>8</u></b>	392
<b>Anexo D.6.</b> Espectro de MS de <b><u>8</u></b>	392
<b>Anexo D.7.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>8</u></b>	393
<b>ANEXOS E. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LOS COMPUESTOS <u>9c</u> Y <u>10c</u></b>	393
<b>Anexo E.1.</b> Espectro de IR de <b><u>9c</u></b>	393
<b>Anexo E.2.</b> Espectro de MS de <b><u>9c</u></b>	394
<b>Anexo E.3.</b> Espectro de HRMS de <b><u>9c</u></b>	394
<b>Anexo E.4.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b><u>9c</u></b>	395
<b>Anexo E.5.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>9c</u></b>	395
<b>Anexo E.6.</b> Espectro de IR de <b><u>10c</u></b>	396
<b>Anexo E.7.</b> Espectro de MS de <b><u>10c</u></b>	396
<b>Anexo E.8.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b><u>10c</u></b>	397
<b>Anexo E.9.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>10c</u></b>	397

<b>ANEXOS F. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H Y RMN <sup>13</sup>C DEL COMPUESTO <u>11b</u></b>	398
<b>Anexo F.1.</b> Espectro de IR de <u>11b</u>	398
<b>Anexo F.2.</b> Espectro de MS de <u>11b</u>	398
<b>Anexo F.3.</b> Espectro de HRMS de <u>11b</u>	399
<b>Anexo F.4.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <u>11b</u>	400
<b>Anexo F.5.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>11b</u>	400
<b>ANEXOS G. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 LAS AMINOPYRIMIDINAS <u>18a</u>, <u>18r</u> y <u>18t</u></b>	401
<b>Anexo G.1.</b> Espectro de IR de <u>18a</u>	401
<b>Anexo G.2.</b> Espectro de MS de <u>18a</u>	401
<b>Anexo G.3.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>18a</u>	402
<b>Anexo G.4.</b> Espectro de IR de <u>18r</u>	402
<b>Anexo G.5.</b> Espectro de MS de <u>18r</u>	403
<b>Anexo G.6.</b> Espectro de HRMS de <u>18r</u>	403
<b>Anexo G.7.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>18r</u>	404
<b>Anexo G.8.</b> Espectro de IR de <u>18t</u>	404
<b>Anexo G.9.</b> Espectro de MS de <u>18t</u>	405
<b>Anexo G.10.</b> Espectro de HRMS de <u>18t</u>	405
<b>Anexo G.11.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>18t</u>	406
<b>ANEXOS H. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DEL 1-(5-ALIL-6-CLOROPYRIMIDIN-4-IL)-1H- BENZO[d]IMIDAZOL <u>19a</u></b>	406
<b>Anexo H.1.</b> Espectro de IR de <u>19a</u>	406
<b>Anexo H.2.</b> Espectro de MS de <u>19a</u>	407
<b>Anexo H.3.</b> Espectro de HRMS de <u>19a</u>	407
<b>Anexo H.4.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <u>19a</u>	408
<b>Anexo H.5.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>19a</u>	408

<b>ANEXOS I. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LAS 5-ALIL-6-(1H-BENZO[d]IMIDAZOL-1-IL)-N-METIL-N-ARILPIRIMIDIN-4-AMINAS <u>20b</u> y <u>20e</u></b>	409
<b>Anexo I.1.</b> Espectro de IR de <u>20b</u>	409
<b>Anexo I.2.</b> Espectro de MS de <u>20b</u>	409
<b>Anexo I.3.</b> Espectro de HRMS de <u>20b</u>	410
<b>Anexo I.4.</b> Espectro de IR de <u>20e</u>	411
<b>Anexo I.5.</b> Espectro de MS de <u>20e</u>	411
<b>Anexo I.6.</b> Espectro de HRMS de <u>20e</u>	412
<b>Anexo I.7.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <u>20e</u>	413
<b>Anexo I.8.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>20e</u>	413
<b>ANEXOS J. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C, DEPT 135 Y COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H DE LAS 6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS <u>21a</u>, <u>21r</u> y <u>22a</u> Y DEL ESPIRODERIVADO <u>22c</u>''</b>	414
<b>Anexo J.1.</b> Espectro de IR de <u>21a</u>	414
<b>Anexo J.2.</b> Espectro de MS de <u>21a</u>	414
<b>Anexo J.3.</b> Espectro de HRMS de <u>21a</u>	415
<b>Anexo J.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>21a</u>	416
<b>Anexo J.5.</b> Espectro COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H de <u>21a</u>	416
<b>Anexo J.6.</b> Espectro de IR de <u>21r</u>	417
<b>Anexo J.7.</b> Espectro de MS de <u>21r</u>	417
<b>Anexo J.8.</b> Espectro de HRMS de <u>21r</u>	418
<b>Anexo J.9.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>21r</u>	419
<b>Anexo J.10.</b> Espectro de IR de <u>22a</u>	419
<b>Anexo J.11.</b> Espectro de MS de <u>22a</u>	420
<b>Anexo J.12.</b> Espectro de HRMS de <u>22a</u>	420
<b>Anexo J.13.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <u>22a</u>	421
<b>Anexo J.14.</b> Espectro de IR de <u>22c</u> ''	421

<b>Anexo J.15.</b> Espectro de MS de <b><u>22c</u></b> ''	422
<b>Anexo J.16.</b> Espectro de HRMS de <b><u>22c</u></b> ''	422
<b>ANEXOS K. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS Y RMN <sup>13</sup>C DE LA 4-BUTOXI-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA <u>23a</u></b>	423
<b>Anexo K.1.</b> Espectro de IR de <b><u>23a</u></b>	423
<b>Anexo K.2.</b> Espectro de MS de <b><u>23a</u></b>	423
<b>Anexo K.3.</b> Espectro de HRMS de <b><u>23a</u></b>	424
<b>Anexo K.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>23a</u></b>	425
<b>ANEXOS L. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS Y RMN <sup>13</sup>C DE LA 4-(DIMETILAMINO)-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA <u>24a</u></b>	425
<b>Anexo L.1.</b> Espectro de IR de <b><u>24a</u></b>	425
<b>Anexo L.2.</b> Espectro de MS de <b><u>24a</u></b>	426
<b>Anexo L.3.</b> Espectro de HRMS de <b><u>24a</u></b>	426
<b>Anexo L.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>24a</u></b>	427
<b>ANEXOS M. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS Y RMN <sup>13</sup>C DE LA 4-(BENCILAMINO)-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS <u>25a</u></b>	427
<b>Anexo M.1.</b> Espectro de IR de <b><u>25a</u></b>	427
<b>Anexo M.2.</b> Espectro de MS de <b><u>25a</u></b>	428
<b>Anexo M.3.</b> Espectro de HRMS de <b><u>25a</u></b>	428
<b>Anexo M.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT135 de <b><u>25a</u></b>	429
<b>ANEXOS N. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LAS 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7H-[1,2,4]TRIAZOLO [4',3':1,6]PIRIMIDO[4,5-b]BENZO[f]- AZEPINAS <u>26b</u>, <u>26l</u> y <u>26o</u></b>	429

<b>Anexo N.1.</b> Espectro de IR de <b><u>26b</u></b>	429
<b>Anexo N.2.</b> Espectro de MS de <b><u>26b</u></b>	430
<b>Anexo N.3.</b> Espectro de HRMS de <b><u>26b</u></b>	430
<b>Anexo N.4.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>26b</u></b>	431
<b>Anexo N.5.</b> Espectro de IR de <b><u>26l</u></b>	431
<b>Anexo N.6.</b> Espectro de MS de <b><u>26l</u></b>	432
<b>Anexo N.7.</b> Espectro de HRMS de <b><u>26l</u></b>	432
<b>Anexo N.8.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b><u>26l</u></b>	433
<b>Anexo N.9.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>26l</u></b>	433
<b>Anexo N.10.</b> Espectro NOESY de <b><u>26l</u></b>	434
<b>Anexo N.11.</b> Espectro de IR de <b><u>26o</u></b>	434
<b>Anexo N.12.</b> Espectro de MS de <b><u>26o</u></b>	435
<b>Anexo N.13.</b> Espectro de HRMS de <b><u>26o</u></b>	435
<b>Anexo N.14.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H de <b><u>26o</u></b>	436
<b>Anexo N.15.</b> Espectros de RMN <sup>13</sup> C y DEPT 135 de <b><u>26o</u></b>	436

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALK	Receptor de tirosina quinasa de linfoma anaplásico
AIBN	Azobisisobutironitrilo
AKT	Serina/treonina quinasas
APTS·H <sub>2</sub> O	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico monohidratado
Ar	Arilo
ATR	Reflectancia Total Atenuada
b	Ancho
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
°C	Grados centígrados
CCF	Cromatografía de capa fina
CICT	Centro de Instrumentación Científico–Técnica de la UJA
COSY <sup>1</sup> H– <sup>1</sup> H	Correlation Spectroscopy
CYP17	Citocromo P–450
$\delta$	Desplazamiento químico
$\delta_s$	Deformación simétrica
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimetiletano–1,2–diamina
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DOS	Síntesis orientada a la diversidad
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO– <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado

DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DME	1,2-Dimetoxietano
EI	Impacto electrónico
ERK	Quinasas reguladas por señales extracelulares
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etilo
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
EtOH	Etanol
eV	Electrón voltio
FGFR	Receptores del factor de crecimiento de fibroblastos
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
GI <sub>50</sub>	Concentración para la inhibición del 50% del crecimiento (growth inhibition 50)
GICIB	Grupo de Investigación en Compuestos de Interés Biológico
h	hora
HDAC	Enzimas histona deacetilasas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
5-HT	Receptores de la 5-hidroxitriptamina (serotonina)
IC <sub>50</sub>	Concentración de inhibición del crecimiento en un 50%
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LC <sub>50</sub>	Concentración letal 50 (lethal concentration 50)
LDA	Litio diisopropilamida
LXR	Receptores nucleares hepáticos X
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
Me	Metilo

MeOH	Metanol
<i>m/z</i>	Relación masa–carga.
min	minutos
MW	Microondas
Naph	Naftilo
NCI	Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
OMS	Organización Mundial de la Salud
oop	Torsión C–H fuera del plano
PAK	Quinasas activadas por p21
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PC	Porcentaje de crecimiento
PPA	Ácido polifosfórico
PP2A	Proteína fosfatasa 2
PI3K	Fosfoinositida 3–quinasa
PMB	4–metoxibencilo
Py	Piridina
QTOF	Analizador de masas Cuadrúpolo/Tiempo de vuelo
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
<i>R<sub>f</sub></i>	Factor de retención
sc	Torsión tipo tijera
Syk	Tirosina quinasa del bazo
SIRT	Sirtuina
S <sub>N</sub> Ar	Sustitución nucleofílica aromática
SNC	Sistema nervioso central
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
st	Vibración de tensión

<i>t</i> -BuO	<i>terc</i> -butóxido
TCAs	Antidepresivos tricíclicos
TCA	Ácido tricloroacético
TMEDA	Tetrametilendiamina
TEA	Trietilamina
TGI	Inhibición total del crecimiento (total growth inhibition)
THF	Tetrahidrofurano
Ti	Tiempo i
TMB	2,4,6-Trimetilbencilo
TMS	Trimetilsililo/Tetrametilsilano
TOS	Síntesis orientada a un blanco
$t_R$	Tiempo de retención
Tz	Tiempo cero
UJA	Universidad de Jaén
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV-VIS	Ultravioleta-Visible
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
$\nu$	Número de onda

## RESUMEN

**TÍTULO:** ESTUDIO DEL POTENCIAL SINTÉTICO DE *orto*-ALILANILINAS Y 5-ALIL-4,6-DICLOROPYRIMIDINAS DIRIGIDO AL DESARROLLO DE NUEVAS BATERÍAS DE DERIVADOS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS NITROGENADOS DE INTERÉS BIOLÓGICO\*

**AUTOR:** ACOSTA QUINTERO, Lina María\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Mianserina, Epinastina, benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, actividad anticancerígena.

**DESCRIPCIÓN:** Dentro de los múltiples sistemas heterocíclicos usados frecuentemente como andamios moleculares en el diseño y desarrollo de nuevas moléculas biológicamente activas, un lugar privilegiado lo ocupan las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas, las dihidrodibenzo[*b,f*]azepinas, las pirimidinas y los benzimidazoles, sistemas heterocíclicos nitrogenados ampliamente estudiados debido a que hacen parte de la estructura molecular de medicamentos de uso actual.

Teniendo en consideración el inherente y reconocido valor fármaco-biológico de estos sistemas heterocíclicos, en la presente Tesis Doctoral se plantearon dos objetivos. De una parte, se seleccionaron como modelos dos fármacos centrados en el núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina: la mianserina, un potente antidepresivo, y la epinastina, un efectivo antihistamínico, y se estudió la viabilidad de diferentes rutas sintéticas diseñadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS como alternativas a las ya existentes, para acceder a nuevas series de análogos estructurales de estos dos fármacos.

De otra parte, se diseñó y se validó una ruta de síntesis para preparar nuevas series de derivados de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, un sistema heterocíclico diaza-análogo de la dibenzo[*b,f*]azepina, del cual se tiene muy poca información de carácter sintético y biológico. Usando como guía los postulados de la estrategia DOS, se creó una quimioteca estructuralmente diversa de derivados de este sistema tricíclico a través de la funcionalización de la posición C-4 con el anillo del benzimidazol, lo que resultó en la creación de nuevos híbridos moleculares del tipo dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina-benzimidazol, y con otros grupos de carácter nucleofílico, que, en el caso de la función hidracina, permitió el acceso a derivados desconocidos del sistema tetracíclico 12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina.

Finalmente, el estudio de la actividad anticancerígena de las nuevas 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas sintetizadas reveló que son compuestos muy promisorios.

\*Tesis Doctoral para optar al título de Doctora en Química

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Directores: Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D*; Justo Cobo Domingo, *Ph.D*.

## ABSTRACT

**TÍTULO:** STUDYING THE SYNTHETIC UTILITY OF *ortho*-ALLYLANILINES AND 5-ALLYL-4,6-DICHLOROPYRIMIDINES TOWARD THE DEVELOPMENT OF LIBRARIES OF NEW DERIVATIVES OF NITROGEN CONTAINING POLYCYCLIC SYSTEMS OF BIOLOGICAL INTEREST\*

**AUTHOR:** ACOSTA QUINTERO, Lina María\*\*

**KEY WORDS:** Mianserin, Epinastine, benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepine, intramolecular Friedel–Crafts cyclization, anticancer activity.

**DESCRIPTION:** Within the heterocyclic multiple systems frequently used as molecular scaffolds in the design and development of new biologically active molecules, a special place is occupied by the dihydro[*b,e*]azepines, the dihydro[*b,f*]azepines, the pyrimidines and the benzimidazoles, all of them, nitrogenous heterocyclic systems widely studied because they are part of the molecular structure of drugs in current use.

Taking into account the inherent and recognized biological value of these heterosystems, in this thesis, two objectives were addressed. The first objective consisted, in the exploration of the feasibility of different synthetic methodologies designed in the Laboratory of Organic Synthesis, as alternatives to the existing ones, to access to new series of analogs of the mianserin, a powerful antidepressant, and the epinastine, an effective antihistaminic; two tetracyclic drugs centered on the core of the dibenzo[*b,e*]azepine.

As a second objective of this thesis, it was designed and launched a synthetic route to prepare new series of derivatives of the 5,6-dihydro-11*H*-benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepine, an heterocyclic system, diaza-analog of the dibenzo[*b,f*]azepine. About this system few information of both, synthetic and biological nature, is known. Using as a guide the principles of the DOS strategy, a structurally diverse library of this tricyclic system was created, through the functionalizing of the C-4 position with the benzimidazole ring, and other nucleophilic groups, that in the case of the hydrazine function, allowed to access to tetracyclic derivatives of the type 12,13-dihydro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimidine[4,5-*b*]benzo[*f*]azepine.

Finally, the anticancer activity of the new 5,6-dihydro-11*H*-benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepines synthesized was evaluated by the National Cancer Institute of the USA.

\* Doctoral Thesis to obtain the degree of Doctor in Chemistry

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Directors: Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D*; Justo Cobo Domingo, *Ph.D*.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Las estadísticas más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que datan del 2012, revelaron que, a nivel global, esta enfermedad ocasionó 8.2 millones de muertes, equivalentes al 14% del total de pacientes registrados que padecen esta letal enfermedad. Según el perfil de enfermedades no transmisibles de la OMS del año 2014, en Colombia, los distintos tipos de cáncer fueron la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares, atribuyéndoseles el 17% de las defunciones documentadas.<sup>1</sup> Si bien es cierto que actualmente existe un extenso número de agentes quimioterapéuticos para tratar esta enfermedad, y que año tras año se siguen evaluando y aprobando muchos más, los efectos colaterales asociados a estos fármacos, así como la resistencia de las células tumorales a estas medicinas, hace que el desarrollo de nuevas moléculas con propiedades anticancerígenas mejoradas y más selectivas que puedan emplearse en el tratamiento efectivo de esta enfermedad continúe siendo un área de investigación muy activa, constituyéndose en uno de los retos inaplazables para los químicos que trabajan en la síntesis orgánica.

Para llevar a cabo la tarea de crear nuevas moléculas orgánicas líderes con promisorio potencial fármaco–biológico, se recurre a la síntesis orgánica. Con ayuda de esta herramienta creativa, los químicos orgánicos y medicinales orientan su accionar hacia el desarrollo de moléculas preferentemente pequeñas, las cuales siempre han sido de gran interés para la química y la biología, puesto que ejercen efectos importantes sobre las funciones de las macromoléculas que constituyen la parte esencial de los seres vivos.<sup>2</sup>

Con el fin de identificar nuevas moléculas orgánicas bioactivas, los químicos sintéticos han desarrollado diferentes estrategias de diseño racional. Una de las estrategias más clásicas y más sencillas es la síntesis de análogos de fármacos. El primer fármaco, de una serie de análogos, que se introduce al mercado y a partir del cual se diseñan los demás, se conoce como “droga pionera”. Usualmente, los análogos directos surgen como una versión improvisada de una “droga pionera”, pero con ciertas ventajas farmacológicas o

farmacodinámicas. El diseño de análogos directos implica modificaciones estructurales sencillas, como la síntesis de homólogos, isómeros, isómeros posicionales, isómeros ópticos, etc. Como regla, el esqueleto básico es conservado o solo levemente modificado. De esta manera, para sintetizar análogos directos se selecciona una droga existente como compuesto líder y la investigación se enfoca hacia la síntesis y evaluación de la actividad biológica de nuevos análogos de ésta. La estructura química es muy similar a la de la molécula tomada como modelo, y, por tanto, se espera que la actividad biológica también lo sea.<sup>3,4</sup>

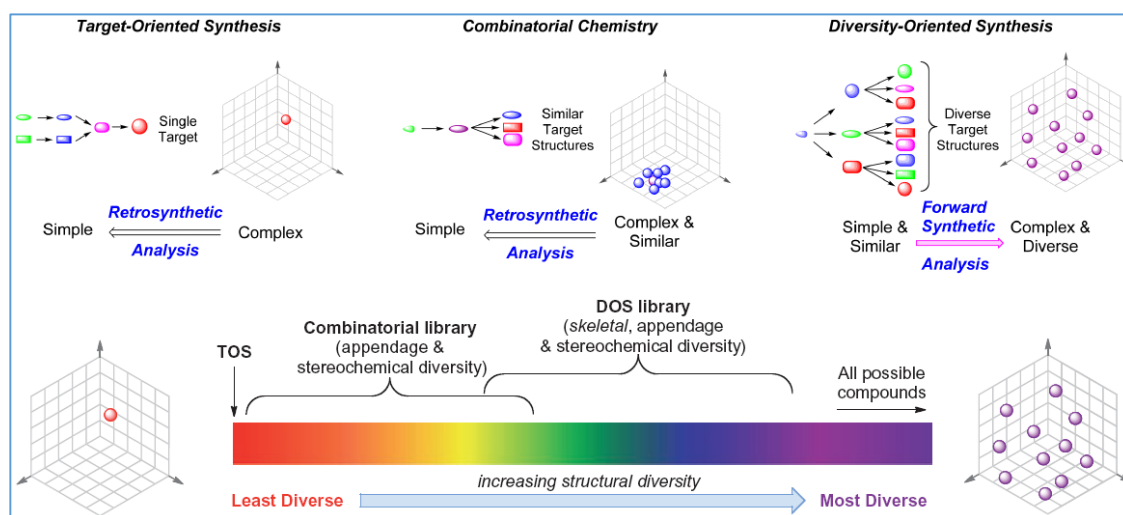
Con el advenimiento de nuevas herramientas computacionales para dirigir con más acierto el diseño molecular, así como el de nuevas técnicas para la elucidación estructural de macromoléculas, sumado a los progresos en el área de la biología molecular, pero todavía tomando como criterio fundamental la estructura química, y las similitudes y diferencias en las propiedades químicas y biológicas entre compuestos, se crearon otras estrategias sintéticas de diseño racional, entre las que se pueden citar:

1. Síntesis Orientada hacia un Blanco (TOS),<sup>5</sup> con la cual se puede acceder a pequeñas moléculas provenientes de la naturaleza con propiedades biológicas útiles. Según esta estrategia, los compuestos naturales pueden ser aislados de múltiples fuentes, pero cuando sus estructuras han sido determinadas, se convierten en blancos de estudio sistemático para la síntesis orgánica.
2. Química Combinatoria,<sup>5,6</sup> que ayuda a explorar un amplio número de compuestos estructuralmente relacionados, para los cuales se presume que tienen propiedades útiles. El punto de inicio en esta estrategia puede ser un producto natural, una droga conocida o una estructura diseñada racionalmente. Este tipo de estrategia, mediante la cual muchas veces se sintetizan análogos de productos naturales o de drogas conocidas, ha conducido a avances muy importantes en la química y las ciencias de la salud.
3. Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS),<sup>5,6</sup> la cual, al contrario de las dos estrategias anteriores, se enfoca en la creación de librerías de compuestos estructuralmente diversos

usando materiales de partida simples. La máxima diversidad estructural planteada en la DOS se logra considerando tres elementos distintos de diversidad: apéndices, estereoquímica y esqueleto, siendo la modificación de los apéndices la estrategia más sencilla para lograr la diversidad molecular.

En la figura 1 se pueden apreciar las semejanzas y diferencias entre estas tres estrategias de diseño racional, y el espacio químico que se abarca empleando cada una de estas estrategias.

**Figura 1. Comparación de las aproximaciones sintéticas TOS, Química Combinatoria y DOS<sup>5</sup>**



4. Hibridación molecular,<sup>7,8</sup> que, en términos muy sencillos, consiste en combinar dos diferentes fármacos o farmacóforos reconocidos en un único andamiaje molecular a través de un enlace covalente, con miras a potenciar, por sinergia, los efectos biológicos que tienen como unidades estructurales independientes. Los compuestos híbridos o conjugados pueden combinar diferentes clases de sustancias químicas (moléculas orgánicas pequeñas, péptidos, etc.). Esta aproximación se ha usado exitosamente en la terapia contra el cáncer, ya que de esta forma se han creado agentes químicos capaces de modular simultáneamente diferentes blancos celulares relevantes para el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales.<sup>9</sup>

Dentro de los múltiples sistemas heterocíclicos usados frecuentemente como hormas moleculares en el diseño y desarrollo de nuevas moléculas biológicamente activas, un lugar privilegiado lo ocupa el anillo de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, un sistema tricíclico nitrogenado ampliamente estudiado debido a que hace parte de la estructura molecular de fármacos utilizados actualmente en el tratamiento y prevención de diferentes clases de enfermedades. Teniendo en consideración el inherente y reconocido valor fármaco-biológico de este sistema heterocíclico, en la presente tesis doctoral, como uno de sus objetos de estudio, se seleccionaron dos fármacos modelo que contienen en su estructura el núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina, la mianserina,<sup>10</sup> un potente antidepresivo tetracíclico, y la epinastina,<sup>11</sup> un efectivo antihistamínico, con el propósito de determinar la viabilidad de diferentes metodologías sintéticas sencillas diseñadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS como alternativas a las ya existentes, para acceder a nuevas series de análogos estructurales de estos dos fármacos.

También se consideran sistemas heterocíclicos privilegiados desde el punto de vista biológico, y por la misma razón de valor incalculable para la industria farmacéutica, la dihidrodibenzo[*b,f*]azepina, la pirimidina y los benzimidazoles. La pirimidina, es quizás, uno de los heterociclos más relevantes por su potencial biológico inherente, ya que está presente en una miríada de moléculas que juegan un papel importante en procesos fundamentales, como es el caso de las bases nitrogenadas del ADN.<sup>12</sup> Como se podrá constatar en la revisión bibliográfica, aunque se ha sintetizado un gran número de derivados fusionados de la pirimidina que han encontrado aplicaciones útiles, es muy poca la información de carácter sintético y, especialmente, biológico que se ha publicado sobre la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, un sistema heterocíclico diaza-análogo de la dibenzo[*b,f*]azepina, en el cual están fusionados el núcleo de la pirimidina y la 1-benzazepina.

Intrigados por este vacío de información, se estimó pertinente incluir, como segundo objetivo de esta tesis doctoral, el diseño y la posterior puesta en marcha de una ruta de síntesis muy

sencilla que permitiera la preparación exitosa de nuevas series de derivados de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, para luego iniciar su estudio biológico, y de esta manera llenar, en parte, el vacío de información existente sobre esta clase de compuestos. Con el fin de extender los alcances sintéticos de la ruta de síntesis propuesta, y usando como guía los postulados de la estrategia DOS, se planeó también la creación de una quimioteca estructuralmente diversa de derivados de este sistema tricíclico mediante la funcionalización de la posición C-4 con el anillo del benzimidazol, lo que resultaría en el advenimiento de híbridos moleculares no descritos del tipo dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina-benzimidazol, y con otros grupos de carácter nucleofílico, que, como en el caso de la función hidracina, podrían derivar en sistemas heterocíclicos más complejos y desconocidos, como el sistema tetracíclico del tipo 12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimidinas[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina.

En los capítulos siguientes se presentan y discuten los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral. El primer capítulo corresponde a la revisión bibliográfica relacionada con los aspectos sintéticos y biológicos de los sistemas heterocíclicos de interés; a continuación, en los capítulos 2 y 3, se exponen el problema de investigación abordado y los objetivos. El capítulo 4 está dedicado a la discusión de los resultados obtenidos; mientras que en el capítulo 5 se exponen los resultados de los ensayos de actividad anticancerígena llevados a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos (NCI). En el sexto capítulo se encuentra recopilada toda la información experimental (protocolos utilizados), así como la información físico-química, espectroscópica y analítica de los compuestos sintetizados. Finalmente, este manuscrito se cierra con una sección de conclusiones y recomendaciones, y con la bibliografía usada como apoyo.

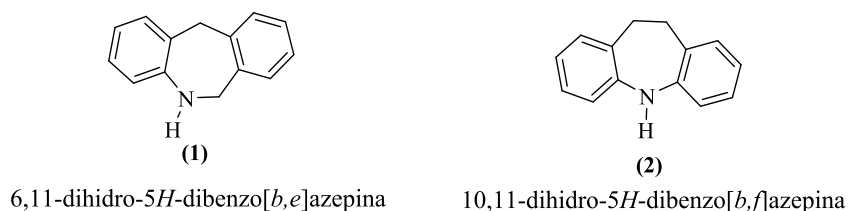
## 1. MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

En este apartado se hará una descripción lo más detallada posible, de las propiedades biológicas más relevantes y de los métodos de síntesis más importantes de las dibenzo[*b,e*]azepinas, las dibenzo[*b,f*]azepinas, los benzimidazoles, las pirimidinas, y algunos sistemas fusionados de estas últimas, haciendo especial énfasis en las [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas y en las 10,11-dihidrobenczo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas, ya que, como se verá más adelante, todas estas unidades estructurales son parte constitutiva de los compuestos diseñados, cuya síntesis se describirá y discutirá en esta tesis doctoral. El capítulo se cierra con un breve apartado acerca del concepto de quiralidad axial y atropoisomerismo.

### 1.1. LAS 6,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS: ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS

Las dibenzoazepinas son una familia de compuestos tricíclicos nitrogenados, en cuyas estructuras un anillo central de azepina se encuentra fusionado con dos anillos de benceno. Dentro de esta gran familia de compuestos, especial atención han recibido los derivados de dos clases de dibenzoazepinas parcialmente reducidas, a saber: las 6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas (**1**) y las 10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]azepinas (**2**) (Figura 2). Como se verá a continuación, estos dos sistemas heterocíclicos se han usado durante mucho tiempo como hormas moleculares para el desarrollo de fármacos, algunos de los cuales en la actualidad se prescriben en la práctica clínica para tratar diferentes enfermedades, pero especialmente para tratar desórdenes del sistema nervioso central.

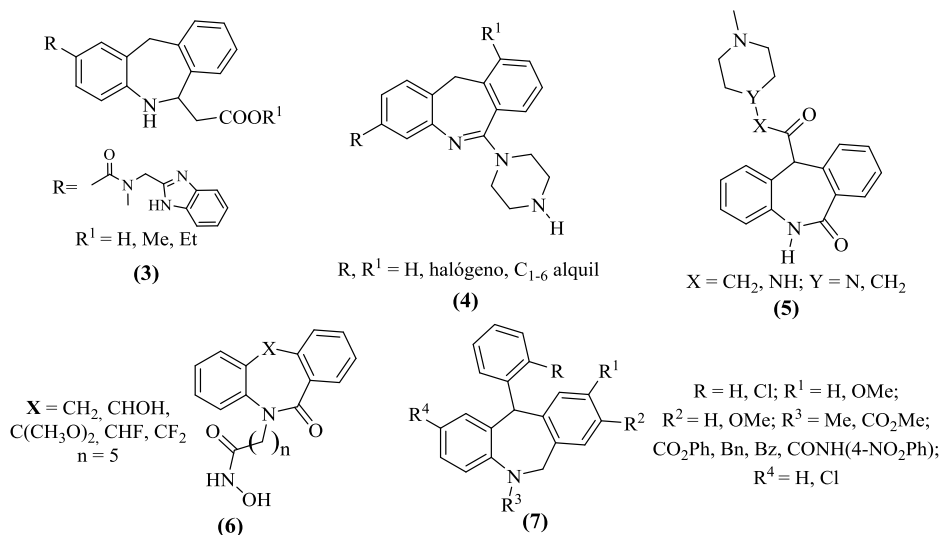
**Figura 2. Estructuras generales de los sistemas tricíclicos de la dihidrodibenzo[*b,e*]- y dihidrodibenzo[*b,f*]azepina**



**1.1.1. Actividad biológica de las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas.** El núcleo de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina es un motivo heterocíclico privilegiado desde el punto de vista farmacológico debido a que muchos de sus derivados poseen un amplio espectro de actividad biológica. Dentro del rico arsenal de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina que han sido patentados por sus promisorias actividades biológicas (Figura 3), se encuentran los  $\beta$ -aminoácidos y los  $\beta$ -aminoésteres (**3**), que al ser identificados como efectivos antagonistas del receptor integrina, podrían ser utilizados en el tratamiento de la arterioesclerosis, el cáncer, la osteoporosis y también como antiplaquetarios.<sup>13</sup> Los hidrocloruros de las 6-piperazinildibenzo[*b,e*]azepinas (**4**), consideradas como análogos estructurales del reconocido fármaco hipnótico perlapina,<sup>14</sup> actúan como moduladores de la actividad de los receptores muscarínicos, y, constituyen, por lo tanto, una alternativa para el tratamiento de trastornos mentales como la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno del sueño.<sup>15</sup> Las dibenzo[*b,e*]azepin-6-onas (**5**) revelaron interesantes propiedades como anti-ulcerogénicos e inhibidores de la secreción de ácidos gástricos, por lo que encontraron aplicación en el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal, como el colon irritable.<sup>16</sup> A concentraciones submicromolares, las *N*-hidroxi-6-(6-oxo-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepin-5-il)hexanamidas (**6**) fueron capaces de inhibir efectivamente las enzimas histona deacetilasas (HDAC) y, además, presentaron actividad antiproliferativa sobresaliente contra las células de carcinoma de colon HCT-116, razón por las que se les postuló como potenciales candidatos para el tratamiento de diversas formas de cáncer, y de otras patologías tales como la enfermedad de Huntington, la fibrosis, la hipertrofia cardiaca, la esclerosis múltiple y la atrofia muscular espinal.<sup>17</sup> Algo similar sucedió con las 11-

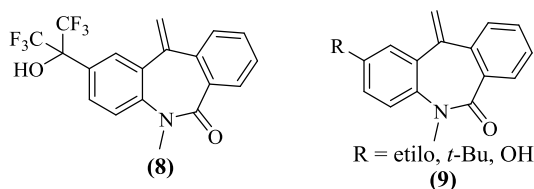
arildibenzo[*b,e*]azepinas (7), las cuales también resultaron ser efectivos agentes antiproliferativos con una marcada acción citostática.<sup>18</sup>

**Figura 3. Ejemplos representativos de dibenzo[*b,e*]azepinas con diferentes tipos de actividades biológicas**



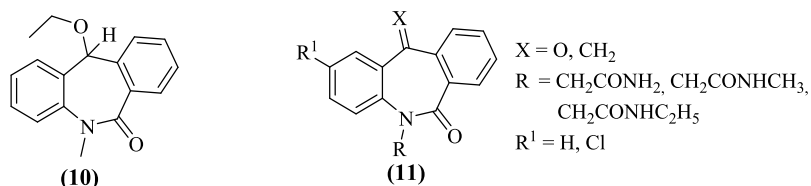
En el organismo, los receptores nucleares hepáticos X alfa y beta (LXR $\alpha$  y LXR $\beta$ ) participan en la regulación del metabolismo lipídico, el transporte inverso del colesterol, y el transporte de glucosa, a través de la mediación en la activación o represión de la transcripción de genes asociados a dichos procesos. Esta fue la razón por la que dichos receptores se convirtieron en dianas promisorias para el desarrollo de fármacos efectivos para el tratamiento de la arterioesclerosis, la hiperlipidemia o el síndrome metabólico. Con este enfoque fue que se diseñó y se desarrolló la 5,11-dihidro-5-metil-11-metilen-6*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ona (8) (Figura 4), la cual efectivamente actúa como un modulador con actividad agonista transrepresional y transactivacional de los receptores hepáticos X. Posteriores modificaciones al tipo de sustituyente en C-2 de la molécula (8) condujeron a los compuestos (9), que también revelaron actividad agonística transrepresional selectiva frente a estos receptores.<sup>19</sup>

**Figura 4. Dibenzo[*b,e*]azepinas que actúan como moduladores de los receptores hepáticos X (LRX)**



Como ya se mencionó, una de las propiedades más relevantes de las dibenzo[*b,e*]azepinas es su potente acción sobre el sistema nervioso central (SNC). Basta citar el caso de la etazepina **(10)**,<sup>20</sup> una dibenzo[*b,e*]azepin-6-ona, que paradójicamente, a pesar de su potente acción anticonvulsiva, nunca adquirió la categoría de medicamento de uso clínico. Sin embargo, sobre la base de este compuesto se diseñaron y sintetizaron las (dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)acetamidas **(11)** (Figura 5), las cuales al ser administradas por vía oral a ratones, revelaron una acción anticonvulsiva más potente que la del fármaco de referencia etosuximida (empleado para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia), y además mostraron una baja neurotoxicidad.<sup>21</sup>

**Figura 5. Dibenzo[*b,e*]azepinas con actividad anticonvulsiva**

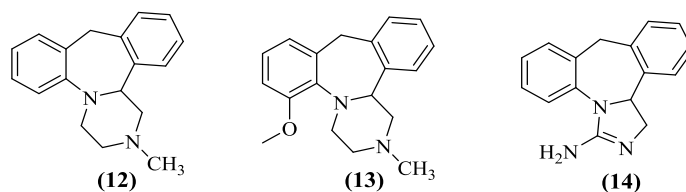


Entre las dibenzo[*b,e*]azepinas con una marcada actividad antidepresiva se destacan varios derivados tetracíclicos, y entre éstos, la mianserina **(12)**,<sup>10</sup> un reconocido fármaco que se comercializa actualmente en todo el mundo con los nombres de Boldivon, Norval y Tolvon, así como su 8-metoxiderivado **(13)**, (Figura 6), también conocido como metoximianserina.<sup>22</sup> La mianserina se diseñó originalmente para el tratamiento de alergias, pero su potente actividad sobre el SNC fue prontamente descubierta mediante estudios electroencefalográficos realizados en voluntarios.<sup>23</sup> Este fármaco ha sido clasificado como un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico y se usa en el tratamiento de la

depresión y la depresión asociada con la ansiedad. Su efecto antidepresivo se atribuye principalmente a la capacidad para bloquear la actividad del adrenoreceptor- $\alpha_2$ , y a su acción como antagonista de los receptores de la serotonina.<sup>24</sup> Recientemente, el potencial antiparasitario de este fármaco también fue estudiado, encontrándose que es capaz de matar los promastigotes y amastigotes intracelulares de *L. donovani*, a través del agotamiento de los niveles de ergosterol del parásito.<sup>25</sup>

Otro sobresaliente derivado tetracíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina es la epinastina (**14**) (Alesion<sup>TM</sup>, Elestat, Relestat),<sup>26</sup> (Figura 6), un anti-histamínico de segunda generación que no produce efecto sedante, y que se usa principalmente para el tratamiento de la conjuntivitis, la rinitis, y otras reacciones alérgicas.<sup>11</sup> Este fármaco también se prescribe para tratar la migraña y el dolor de cabeza asociado a la hipertensión y a las neuralgias,<sup>27</sup> y, adicionalmente, se ha usado en la preparación de otros medicamentos con acción antitusiva.<sup>28</sup>

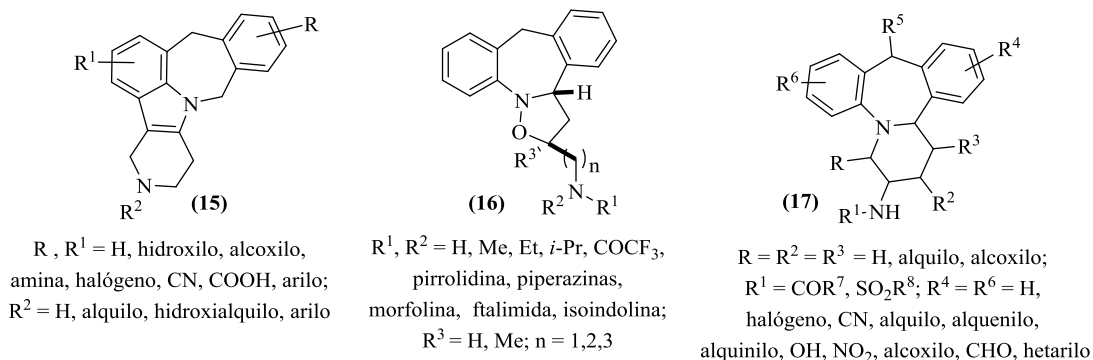
**Figura 6. Estructuras de los fármacos mianserina (12), metoximianserina (13) y epinastina (14)**



En la Figura 7 se presentan otros ejemplos representativos de derivados policíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina que se destacan por su reconocido potencial farmacológico. Tal es el caso de los hexahidrobenczo[5,6]azepino[3,2,1-*hi*]pirido[4,3-*b*]indoles (**15**), que demostraron una alta selectividad pero moderada afinidad por los receptores 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>7</sub> de la serotonina, propiedades que los convierten en potenciales fármacos para el tratamiento de la drogadicción y el dolor crónico.<sup>29,30</sup> Las dibenzo[*c,f*]isoxazolo[3,2-*a*]azepinas (**16**), al igual que los compuestos pentacíclicos (**15**), también revelaron una notable actividad sobre los receptores de serotonina, especialmente sobre los 5-HT<sub>2A/2C</sub>.<sup>31</sup> Finalmente, se estableció que los derivados del sistema tetracíclico de la hexahidrodibenzo[*c,f*]pirido[1,2-*a*]azepina (**17**) actúan como moduladores altamente específicos del receptor de glucocorticoides, y

podrían constituirse en una alternativa a los fármacos esteroidales que se prescriben en la actualidad para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, el lupus, algunas alergias, el asma y la soriasis.<sup>32</sup>

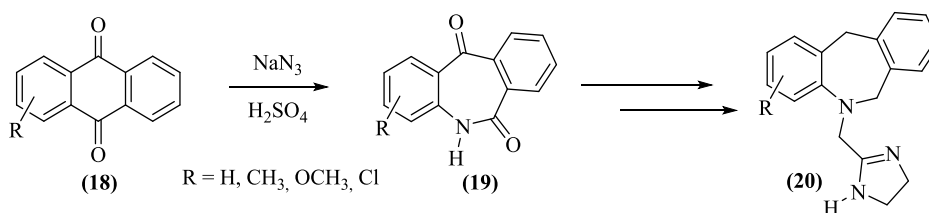
**Figura 7. Otros derivados policíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina de interés farmacológico**



**1.1.2. Métodos de síntesis de las dibenzo[*b,e*]azepinas.** La construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina se suele realizar, de manera general, a través de tres estrategias (rutas) de síntesis, que, a su vez, en la mayoría de los casos, se fundamentan en reacciones clásicas muy bien estudiadas.

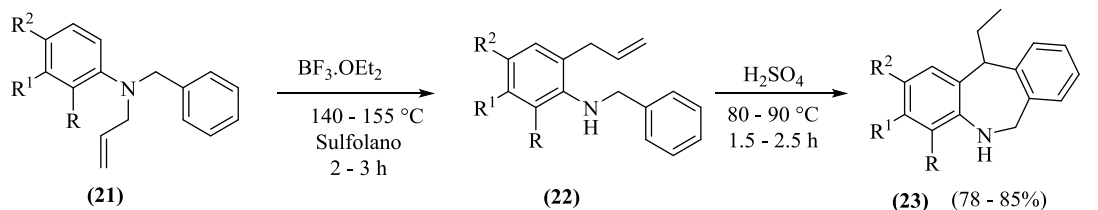
Una de estas estrategias consiste en la expansión del anillo de cetonas carbocíclicas de seis miembros mediante el reordenamiento molecular de Schmidt.<sup>32-35</sup> Para realizar esta expansión anular, una antraquinona se hace reaccionar en caliente con la azida de sodio en la presencia de ácido sulfúrico; en estas condiciones fuertemente ácidas tiene lugar la inserción intramolecular de un átomo de nitrógeno al nuevo sistema anular dibenzoazepínico generado. Este proceso de expansión anular es catalizado por ácidos minerales fuertes, siendo el ácido sulfúrico uno de los más efectivos catalizadores de dicha transposición.<sup>32,34</sup> Como ejemplo ilustrativo, en el Esquema 1 se presenta la conversión de las antraquinonas (**18**) en las dibenzo[*b,e*]azepin-2,5-dionas (**19**), las cuales fueron utilizadas como precursores en la posterior síntesis de las 5-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)metil)-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas (**20**), a las cuales se les comprobó su acentuada actividad anti-inflamatoria y anti-arrítmica.<sup>33</sup>

**Esquema 1. Uso de la transposición de Schmidt en la síntesis de dibenzo[*b,e*]azepin-2,5-dionas**



Para preparar dibenzo[*b,e*]azepinas también se recurre con frecuencia a las ciclaciones intramoleculares de *N*-bencilanilinas apropiadas, catalizadas por ácidos minerales y orgánicos,<sup>18,36-41</sup> así como por metales de transición, siendo los catalizadores de paladio los más usados.<sup>42-44</sup> Con ayuda de esta estrategia de síntesis, Palma y colaboradores,<sup>39</sup> a partir de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**21**), prepararon la serie de derivados de la 6,11-dihidro-11-etil-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina (**23**). En esta síntesis, el paso clave es la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de las *orto*-alil-*N*-bencilanilinas (**22**) promovida por el ácido sulfúrico (Esquema 2).

**Esquema 2. La alquilación intramolecular de Friedel-Crafts como herramienta de síntesis de 6,11-dihidro-11-etil-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas**

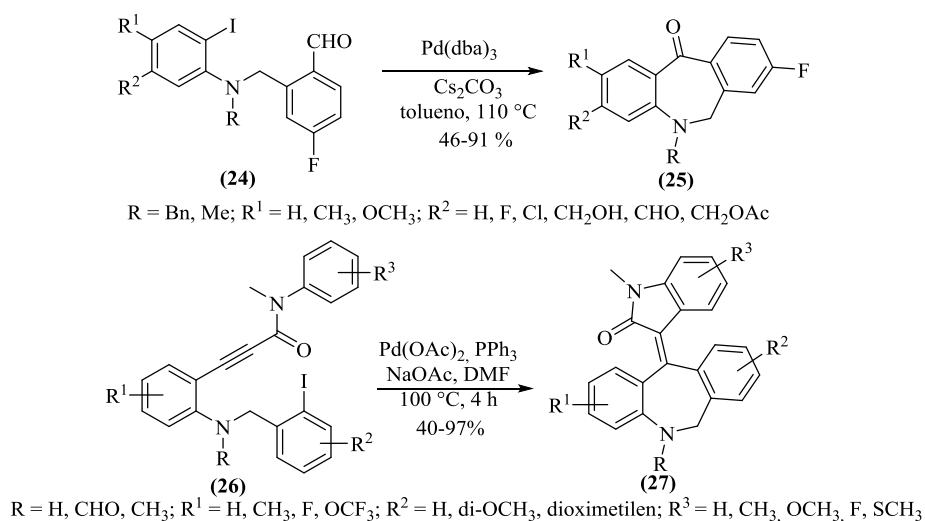


a) R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; b) R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Cl; c) R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = F; d) R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = H; e) R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>

Ejemplos representativos y recientes del uso de catalizadores de paladio para promover la construcción del anillo central azepínico del sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina mediante la generación, de manera intramolecular, de acoples C<sub>sp2</sub>-C<sub>sp2</sub> y/o C<sub>sp</sub>-C<sub>sp2</sub> son los dos trabajos que se resumen en el Esquema 3. En el primer trabajo, Solé y Mariani<sup>42</sup> describieron la síntesis de las dihidrodibenzo[*b,e*]azepin-11-onas polifuncionalizadas (**25**) a través de la

ciclación intramolecular de los 2-(((2-iodofenil)-amino)metil)benzaldehídos (**24**) catalizada por Pd(0); a juzgar por la estructura de los productos finales, esta reacción se puede considerar como una reacción de acilación intramolecular. En el segundo trabajo y con un enfoque similar, Li y colaboradores<sup>44</sup> realizaron la síntesis efectiva de las nuevas 3-[5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11(6*H*)-iliden]indolin-2-onas (**27**), pero esta vez partiendo de las 3-[2-(2-yodobencilamino)aril]-*N*-arilpropiolamidas (**26**) y usando acetato de paladio como promotor del proceso de anelación secuencial (diarilación), en el que se vieron involucrados el enlace C-I y el primer carbono C<sub>sp</sub> del fragmento alquino, que dio origen al anillo central azepínico, así como el segundo carbono C<sub>sp</sub> del fragmento alquino y un *orto*-C-H de la acetanilida, que resultó en la generación del anillo de la indolona.

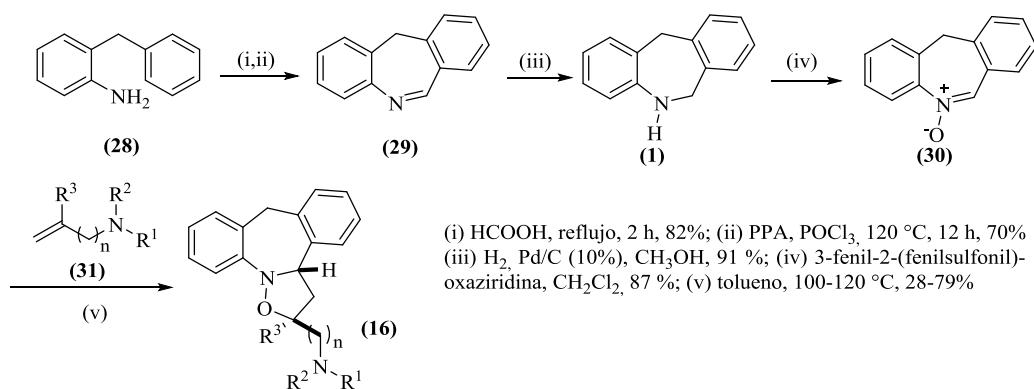
### Esquema 3. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas a través de ciclaciones intramoleculares promovidas por catalizadores de paladio



La tercera ruta de síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas se basa en las ciclaciones intramoleculares de anilinas *orto*-bencilo sustituidas.<sup>15,31,45-47</sup> Este enfoque sintético fue usado por Andrés y colaboradores para llevar a cabo la síntesis de la morfantridina (**29**), a partir de la *orto*-bencilanilina (**28**), que inicialmente fue sometida a una *N*-formilación y el *N*-formil derivado obtenido, a una posterior acilación intramolecular de tipo Bischler-Napieralski catalizada por ácido polifosfórico (PPA). La morfantridina (**29**), a su vez, fue usada por los autores

como una horma molecular para completar la síntesis estereoselectiva de los ansiolíticos tetracíclicos (16),<sup>31</sup> a través de la siguiente secuencia de reacciones: hidrogenación catalítica de (29) para obtener la dihidromorfantridina (1), oxidación selectiva de (1) para generar su correspondiente nitrona (30), y cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina intermolecular que resulta en la formación de las dibenzo[*c,f*]isoxazolo[3,2-*a*]azepinas de interés (16), (Esquema 4).

**Esquema 4. Síntesis de ansiolíticos tetracíclicos del tipo isoxazolidibenzoazepina a partir de la *orto*-bencilanilina**

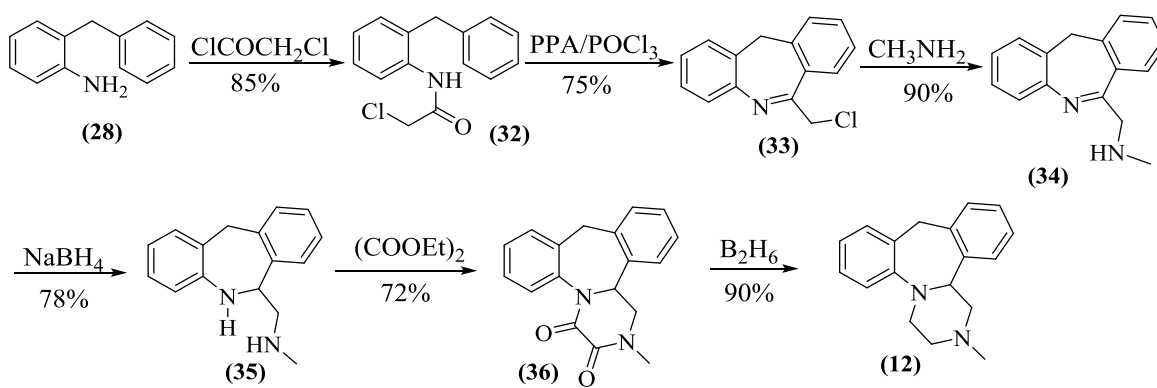


Teniendo en cuenta que uno de los objetivos de la presente investigación consistía en evaluar varias rutas de síntesis alternas para acceder, a partir de *o*-alilanilinas, a análogos no descritos en la literatura de los medicamentos mianserina y epinastina, a continuación se describirán brevemente las principales metodologías que se han implementado para tal propósito, metodologías que, en su mayoría, han sido patentadas. Se podrá también constatar que ninguna de las metodologías descritas hasta la fecha ha empleado a las *orto*-alilanilinas como sustratos de partida para la síntesis de esos dos medicamentos, hecho que, en gran medida, motivó el diseño de las rutas de síntesis que se implementaron en esta investigación para intentar acceder a análogos estructurales de los mencionados medicamentos.

La primera síntesis de la mianserina fue reportada, en 1970, por van der Burg y colaboradores,<sup>48,49</sup> siguiendo la secuencia de reacciones mostradas en el Esquema 5. La

síntesis comienza con la cloroacetilación de la *orto*-bencilanilina (**28**) que tras una reacción del tipo Bischler–Napieralski, es transformada en la 6-(clorometil)morfantridina (**33**), y de ésta, por sustitución nucleofílica del átomo de cloro con metilamina, se accede a la 6-(*N*-metilaminometil)morfantridina (**34**). La reducción de (**34**) y la subsiguiente ciclocondensación de la diamina (**35**) con el oxalato de dietilo conducen a la dilactama (**36**), la cual, por reducción con diborano, es finalmente transformada en la mianserina (**12**).

**Esquema 5. Síntesis de van der Burg del antidepresivo mianserina**

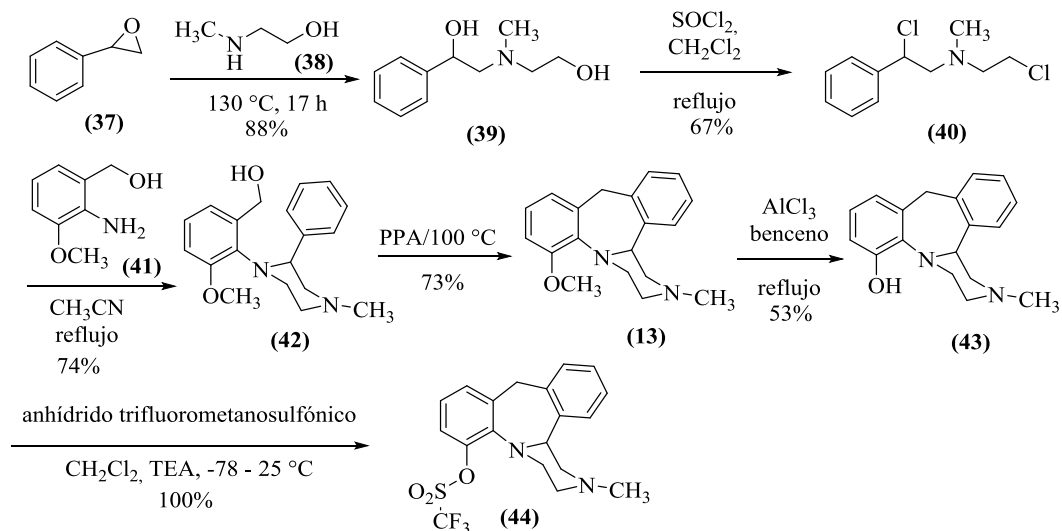


Esta misma secuencia de reacciones fue usada en la síntesis enantioselectiva de la (*R*)-(–)-mianserina, empleando como inductor de quiralidad la (*S*)-(–)-metilbencilamina.<sup>10</sup>

En la industria farmacéutica la mianserina es preparada a partir del óxido de estireno, aminoetanol y el alcohol 2-aminobencílico.<sup>49-52</sup> Usando estos sustratos de partida, Wikström y colaboradores desarrollaron la síntesis de los análogos de la mianserina (**13**), (**43**) y (**44**).<sup>22</sup> Para tal propósito, el óxido de estireno (**37**) se hace reaccionar con el 2-(metilamino)etanol (**38**) para producir el diol (**39**), el que a continuación, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo, es transformado en la amina diclorada (**40**). La reacción de este derivado diclorado con el alcohol 2-aminobencílico (**41**) produce el alcohol 2-piperazinil bencílico (**42**), intermediario que en la siguiente etapa es sometido a una ciclación intramolecular de Friedel–Crafts promovida por el PPA a 100 °C, para ser transformado en metoximianserina (**13**); este compuesto es sometido a procesos sucesivos de desmetilación del grupo metoxilo y

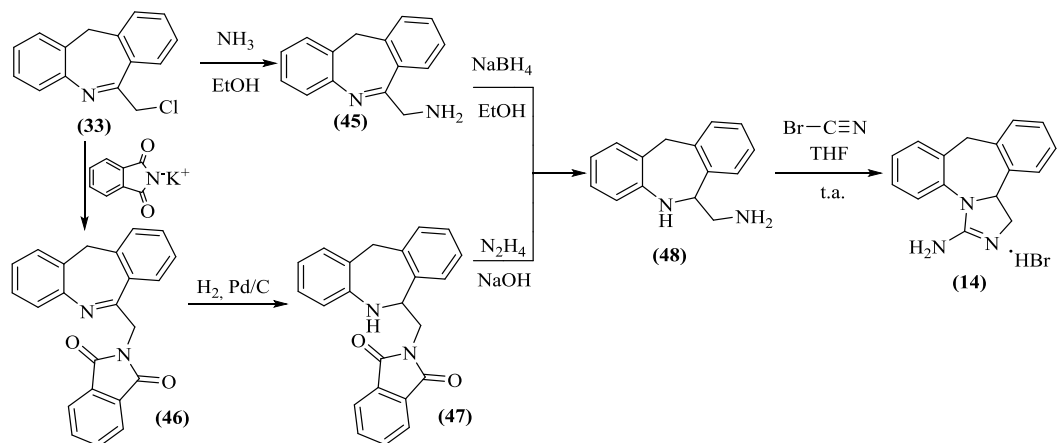
esterificación del fenol resultante con el anhídrido trifluorometanosulfónico, para acceder a los correspondientes análogos de la mianserina (**43**) y (**44**) (Esquema 6).

**Esquema 6. Síntesis de Wikström de análogos estructurales de la mianserina**



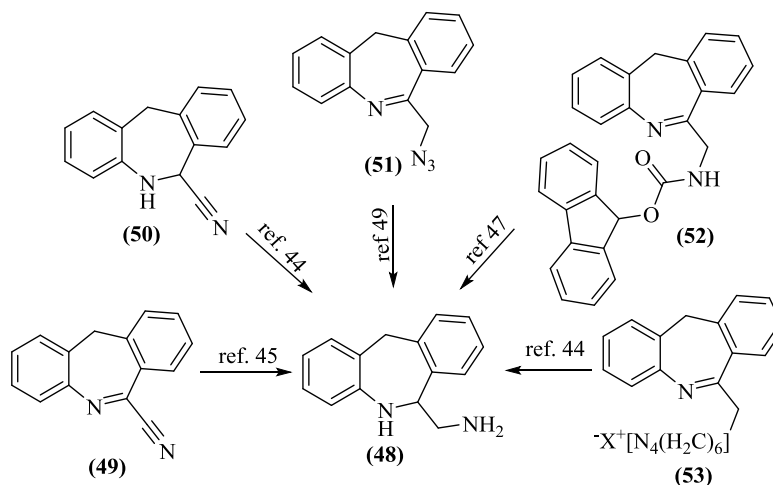
En el caso de la epinastina, desde su aparición en el mercado, en Japón, en el año de 1993, hasta la actualidad, han surgido diferentes patentes tanto americanas como europeas, pero principalmente asiáticas, en las que se describe su síntesis.<sup>26, 53-61</sup> A continuación se presentan detalles de dos de esas síntesis, las cuales emplean el compuesto (**33**) como el material de partida (Esquema 7). En ambas síntesis, el átomo de cloro del fragmento clorometilo es sustituido con amoníaco o con la sal potásica de la ftalimida para generar los correspondientes aminometil-derivados de la morfantridina (**45**) y (**46**), a partir de los cuales, por reducción y/o reducción seguida de hidrólisis básica, se obtiene la diamina (**48**), y desde ésta, finalmente, por tratamiento con bromuro de cianógeno se completa la síntesis de la epinastina (**14**).<sup>26, 53</sup>

### Esquema 7. Preparación comercial de la epinastina



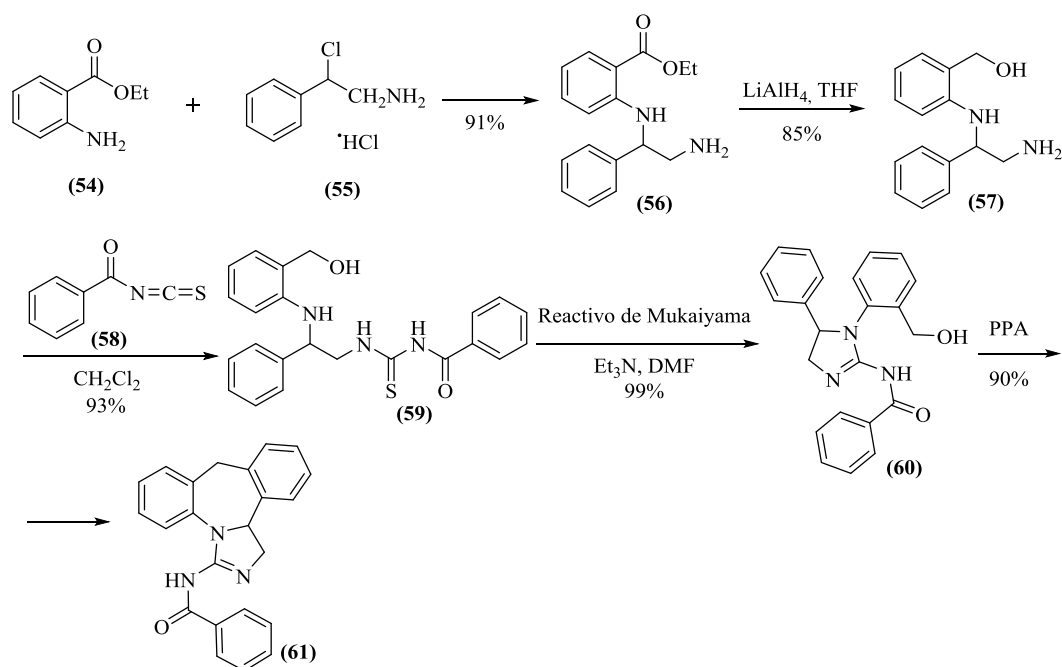
Como se aprecia en el Esquema 8, el rasgo común que caracteriza a todas las síntesis de la epinastina que se han reportado hasta la fecha,<sup>54,55,57,59</sup> es que convergen, aunque parten de diferentes sustratos, en la generación del intermediario estratégico diamino derivado (48), que es transformado en el producto final (14) por reacción con bromuro de cianógeno (ver Esquema 7).

### Esquema 8. Sustratos utilizados para acceder a la diamina (48), el precursor clave de la epinastina



En el Esquema 9 se presentan las diferentes etapas por las que transcurrió la síntesis de la 3-*N*-benzoilaminoepinastina (**61**) a partir del 2-aminobenzoato de etilo (**54**) y el hidrocloruro de la 2-cloro-2-feniletanamina (**55**). En esta primera reacción de sustitución nucleofílica se genera el 2-[(2-amino-1-feniletil)amino]etilbenzoato (**56**), cuya función éster es reducida con hidruro de aluminio y litio para obtener el alcohol bencílico (**57**), el que a continuación es transformado en la tiocarbamoilbenzamida (**59**) por tratamiento con el benzoilisotiocianato (**58**); a continuación (**59**) en la presencia del reactivo de Mukaiyama se ciclocondensa y genera la imidazolina (**60**), y ésta, en la última etapa de la síntesis, mediante una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts promovida con PPA, es transformada en la 3-*N*-benzoilaminoepinastina (**61**).<sup>62</sup>

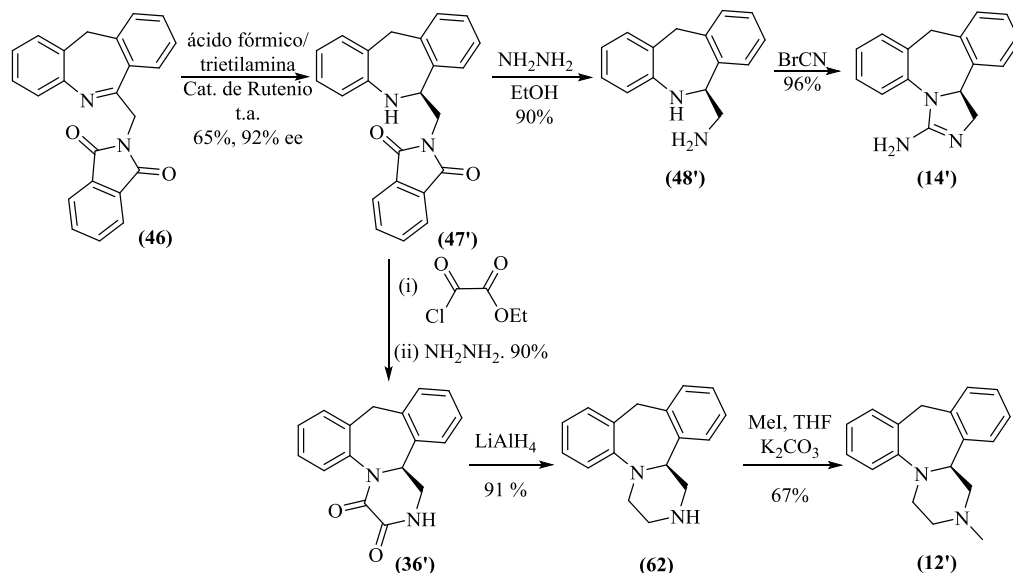
#### Esquema 9. Síntesis de la 3-*N*-benzoilaminoepinastina (**61**)



Motivados por el hecho ya comprobado de que los enantiómeros (*S*)-(+)– de la mianserina y la epinastina son más potentes que sus *R*-antípodos, Roszkowski y colaboradores<sup>63</sup> recientemente reportaron la síntesis enantioselectiva de estos dos fármacos (Esquema 10). La etapa clave de la ruta de síntesis desarrollada por estos autores fue la reducción

enantioselectiva del derivado morfántridínico proquiral (**46**) con un catalizador quiral de rutenio, que condujo a la amina quiral (**47'**), a partir de la cual se prepararon tanto la (*S*)-(+)-mianserina (**12'**) como la (*S*)-(+)-epinastina (**14'**), siguiendo las secuencias de reacciones descritas en esquemas anteriores.

**Esquema 10. Síntesis enantioselectiva de la (*S*)-(+)-epinastina y la (*S*)-(+)-mianserina**

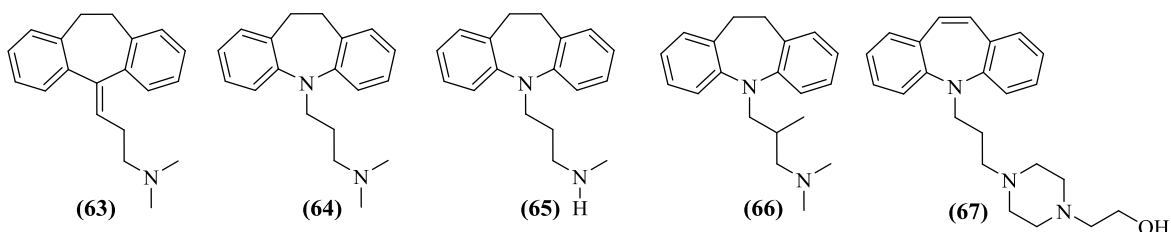


**1.2. LAS 10,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[*b,f*]AZEPINAS Y LAS 6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[*b*]PIRIMIDO[5,4-*f*]AZEPINAS: ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS**

**1.2.1. Actividad biológica de las 10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]azepinas.** En general, los compuestos que contienen en su estructura el sistema tricíclico de la dibenzo[*b,f*]azepina exhiben un amplio rango de actividad biológica, por lo que no es casual, entonces, que muchos de sus derivados hayan encontrado aplicaciones útiles en el tratamiento de diversas enfermedades que deterioran la salud de los humanos. Entre los ejemplos de drogas de prescripción clínica desarrolladas sobre la base del núcleo de la dibenzo[*b,f*]azepina, se pueden citar a la imipramina (**64**), la desipramina (**65**) y la trimipramina (**66**), que junto con otros derivados dibenzocicloheptadiénicos como la amitriptilina (**63**), (Figura 8), hacen parte

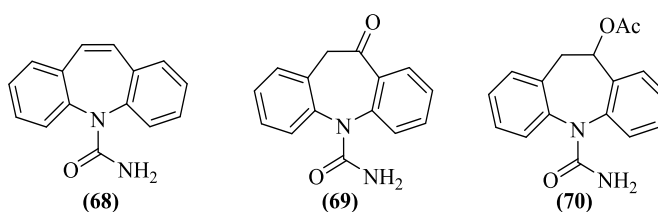
del conjunto de medicamentos que se conocen como antidepresivos tricíclicos (TCAs, por sus siglas en inglés).<sup>64</sup> Estructuralmente relacionado con la imipramina está el ansiolítico opipramol (**67**),<sup>65</sup> que, sin embargo, tiene un mecanismo de acción diferente.

**Figura 8. Amitriptilina y antidepresivos tricíclicos derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina**



Otros derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina se prescriben actualmente como anticonvulsivos efectivos en el tratamiento de la epilepsia. Entre éstos se destacan la carbamazepina (Tegretol®) (**68**), sintetizada por primera vez, en 1960, por Schindler,<sup>66-68</sup> la oxcarbazepina (Trileptal®) (**69**),<sup>68,69</sup> que apareció en el mercado en 1990, y el acetato de eslicarbazepina (*Stedesa*™) (**70**), un análogo *O*-acetilado de la oxcarbazepina que fue sintetizado en 1997, y al que inicialmente se le dio la denominación de BIA 2-093 (Figura 9).<sup>68-70</sup>

**Figura 9. Estructuras de los anticonvulsivos carbamazepina (68), oxcarbazepina (69) y acetato de eslicarbazepina (70)**

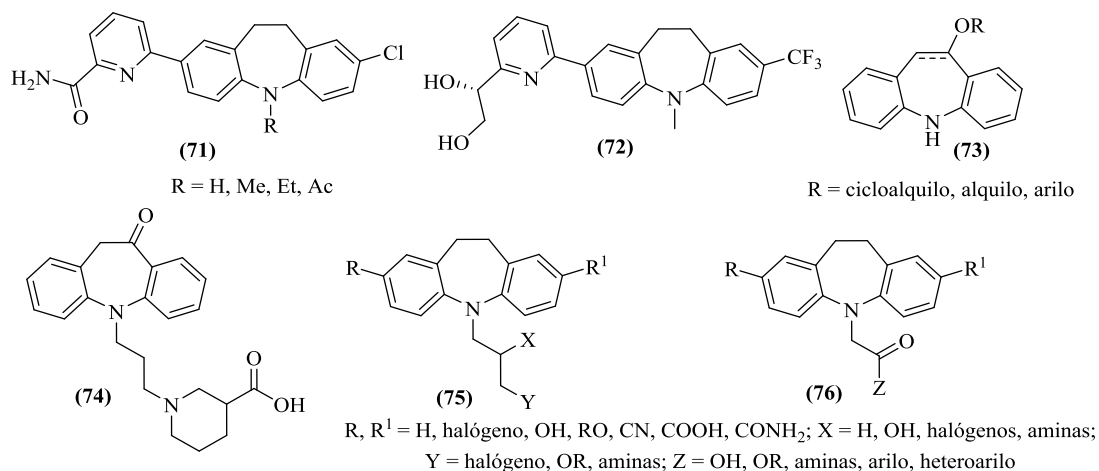


Tomando como modelos estructurales los fármacos dibenzo[*b,f*]azepínicos clásicos antes citados, y realizándole diferentes modificaciones a los mismos, se desarrollaron otros derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina con variadas actividades biológicas, como los que se muestran en la Figura 10. Así por ejemplo, a partir de la carbamazepina se desarrolló una serie de compuestos del tipo (**71**), así como el derivado (**72**), que al actuar como bloqueadores

del canal de sodio Nav 1.7 son potencialmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático.<sup>71</sup> Los *O*-cicloalquil (*O*-alquil, *O*-aril)derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina (**73**) revelaron importante actividad antiinflamatoria,<sup>72</sup> mientras que el derivado (**74**) fue estudiado como agente analgésico.<sup>73</sup> Las series de compuestos (**75**) y (**76**) actúan como estimuladores de la neurogénesis y, al mismo tiempo, ayudan a reducir la muerte celular neuronal, propiedades éstas que los convierten en promisorios blancos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas como la esquizofrenia, el desorden bipolar, el envejecimiento natural, la epilepsia y las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, entre otras.<sup>74</sup>

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por parásitos del género *Plasmodium*, siendo el mosquito *Anopheles* el vector de transmisión de esta enfermedad que representa un gravísimo problema de salud pública a nivel mundial, pero especialmente en los países en vías de desarrollo. Los medicamentos existentes para tratar la malaria presentan dos problemas fundamentales: el primero, es la posibilidad de generar resistencia, lo cual ya es un hecho plenamente confirmado, y el segundo, los efectos secundarios asociados a ellos (náuseas, mareos, dolor de cabeza, diarrea, sensibilidad al sol, alucinaciones y ataques de pánico). Para mejorar este precario panorama de salud pública, es indispensable desarrollar urgentemente nuevos agentes quimioterapéuticos, que sean mucho más efectivos y seguros que los que actualmente se utilizan para tratar esta letal enfermedad. Con este fin se crearon los 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il)metil)-4,5-dihidroisoxazoles (**77**) (Figura 10), los cuales revelaron una excelente actividad inhibitoria contra diferentes cepas de *Plasmodium falciparum*.<sup>75</sup>

**Figura 10. Otros derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina biológicamente activos desarrollados a partir de la carbamazepina y la oxcarbazepina**

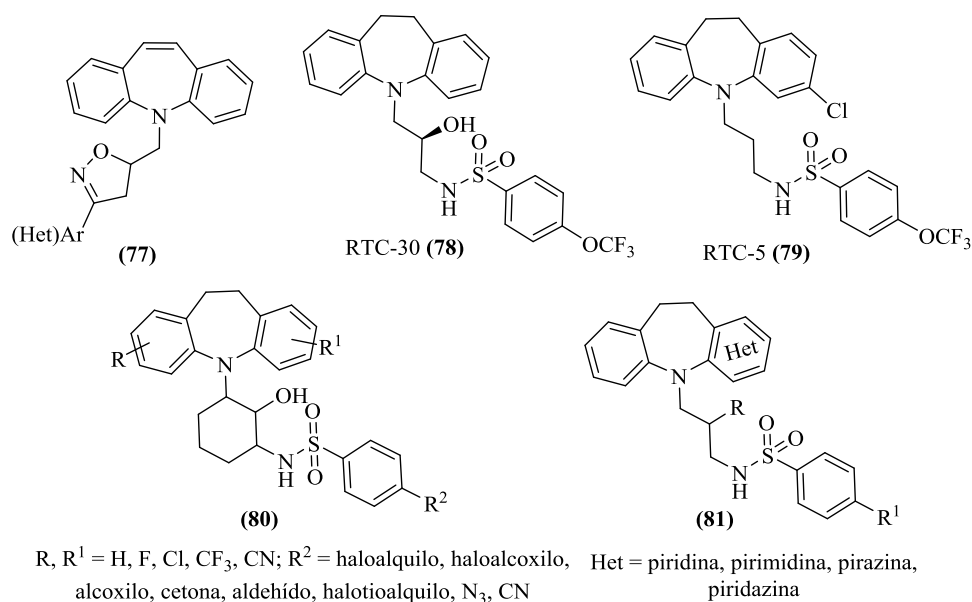


El tema de los TCAs adquirió un renovado interés durante la última década al comprobarse que algunos de los receptores implicados en la depresión, sobre los que actúan estos medicamentos, como por ejemplo los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta$ -adrenérgicos,<sup>76,77</sup> los receptores de serotonina,<sup>78,79</sup> los receptores histamínicos H<sub>1</sub>,<sup>80</sup> y los receptores muscarínicos,<sup>81</sup> también están asociados a procesos del cáncer. Sin embargo, la alta afinidad de estos fármacos por múltiples clases y subtipos de receptores expresados en diferentes tejidos, así como el gran número de efectos colaterales asociados a su ingesta, ha interferido negativamente en el estudio de sus potenciales propiedades anticancerígenas, y ha hecho que este reconocido efecto farmacológico haya sido subutilizado.

Por esta razón, en trabajos recientes se han rediseñado las clásicas dibenzo[*b,f*]azepinas antidepresivas con el fin de potenciar su actividad anticancerígena y, al mismo tiempo, disminuir los demás efectos colaterales usualmente asociados a estos medicamentos. Así por ejemplo, Rangappa y colaboradores al estudiar el efecto de los compuestos (77) en la invasión de la línea celular de osteosarcoma murino altamente metastásica (LM8G7) a otros tejidos, encontraron que uno de los compuestos de esta serie, la 5-[3-(4-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il-metil]-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina, posee una excelente actividad inhibitoria. Este compuesto inhibe, además, el proceso de invasión de la línea celular tumoral

de seno MDA–MB–231, e inhibe efectivamente los procesos de proliferación y/o migración de la líneas LM8G7, OVSAHO (ovario), MCF–7 (seno) y RPMI8226–LR5 (mieloma).<sup>82</sup> Con este mismo propósito, recientemente, Ohlmeyer y colaboradores diseñaron y sintetizaron los compuestos RTC–30 (**78**) y RTC–5 (**79**), en los cuales el grupo amino terminal de la cadena alquílica sustituyente del nitrógeno endocíclico (característico en la imipramina y sus análogos) fue sustituido por una sulfonamida, así como los compuestos (**80**), que contienen un fragmento ciclohexilo 2,3–disustituido que les confiere rigidez, y los compuestos (**81**), en los cuales uno de los anillos de benceno del sistema tricíclico se sustituyó por un heterociclo nitrogenado de los tipos azina y/o diazina (Figura 11). Estas modificaciones estructurales dieron como resultado la potenciación de la actividad anticancerígena y la eliminación del efecto neurotrópico característico del compuesto modelo. Estos nuevos compuestos tricíclicos actúan como moduladores químicos de la proteína fosfatasa PP2A, la cual induce la translocación del factor de transcripción FoxO1 desde el citoplasma al núcleo, factor que, a su vez, actúa como supresor de tumores mediante la inhibición de las vías de señalización PI3K–AKT y RAS–ERK.<sup>83–85</sup>

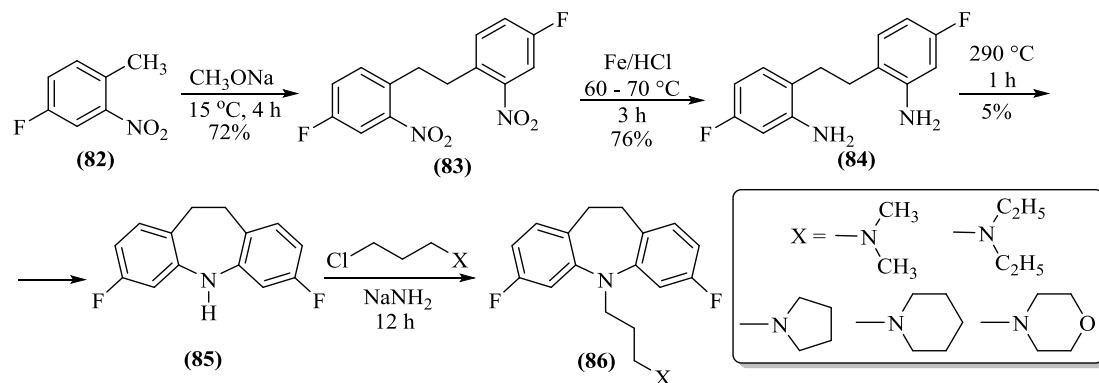
**Figura 11. Ejemplos de dibenzo[*b,f*]azepinas y algunos heteroanálogos con actividad anticancerígena**



**1.2.2. Métodos de síntesis de las 10,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,f*]azepinas.** Debido a sus reconocidas aplicaciones terapéuticas, las dibenzo[*b,f*]azepinas se han constituido en un motivo estructural de enorme importancia e inspiración para los químicos orgánicos que trabajan en el desarrollo de nuevos compuestos heterocíclicos. En general, las dibenzo[*b,f*]azepinas se suelen preparar por medio de la ciclación de derivados apropiados del 1,2-difeniletano (*o,o'*-diaminofeniletanos,<sup>86-88</sup> *o*-aminofenil-*o'*-halofeniletanonas,<sup>89</sup> u *o,o'*-dihalofeniletanos<sup>90</sup>), por la expansión del anillo central de acridina,<sup>91</sup> por rearrreglos moleculares de indoles promovidos por ácidos,<sup>92,93</sup> y por ciclaciones de derivados de la difenilamina.<sup>94-97</sup> Algunos ejemplos de estas metodologías se presentan a continuación.

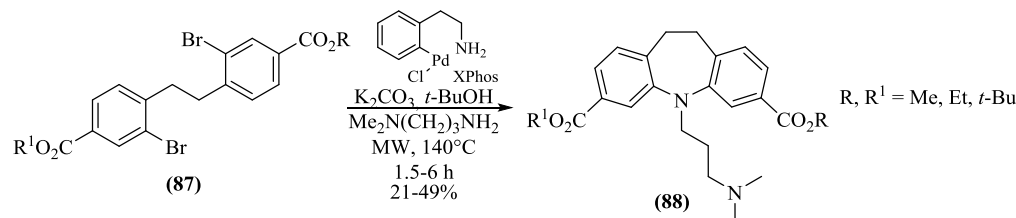
En el año 2007, You y Li reportaron la síntesis de los nuevos derivados difluorados de la imipramina (**86**), empleando como precursor clave la 6,6'-(etano-1,2-diil)bis(3-fluoroanilina) (**84**) (Esquema 11). En esta síntesis, los autores parten del 4-fluoro-2-nitrotolueno (**82**), el cual por tratamiento con metóxido de sodio se dimeriza, generando el 1,2-bis(4-fluoro-2-nitrofenil)etano (**83**). La reducción de (**83**) con Fe/HCl conduce a la diamina (**84**), la cual por calentamiento vigoroso sufre una ciclodesaminación con la concomitante formación de la dibenzo[*b,f*]azepina (**85**), la que, finalmente, es sometida a reacciones de N-alquilación con diferentes amino(ciclo)alquilcloruros en condiciones fuertemente básicas, para producir los derivados de interés (**86**). Los compuestos sintetizados resultaron ser potentes anestésicos, con una actividad comparable a la de la lidocaína.<sup>88</sup>

**Esquema 11. Síntesis de los derivados difluorados de la imipramina (**86**) mediante ciclación de *o,o'*-diaminofeniletanos**



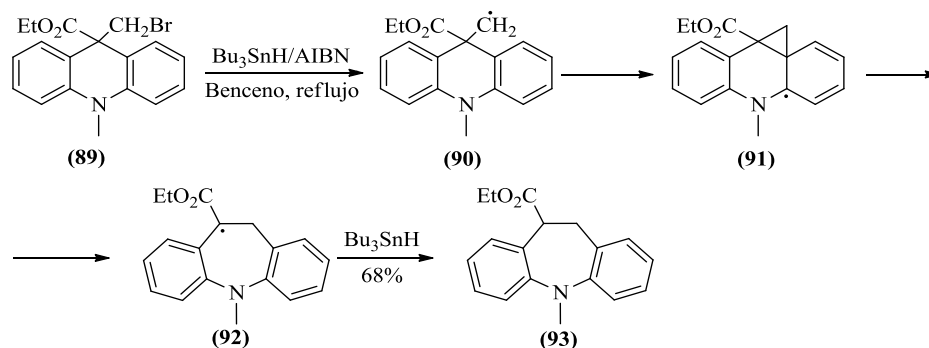
Más recientemente, Jensen y colaboradores describieron una aproximación sintética para la síntesis de los benzoatos simétricos y asimétricos de la imipramina (**88**), en la que se empleó como etapa clave la aminación/ciclación (doble aminólisis aromática) de los 4,4'-(etano-1,2-diil)bis(3-bromobenzoatos) (**87**) catalizada por paladio (II) (Esquema 12).<sup>90</sup>

**Esquema 12. Síntesis de Jensen de los derivados de la imipramina (88)**



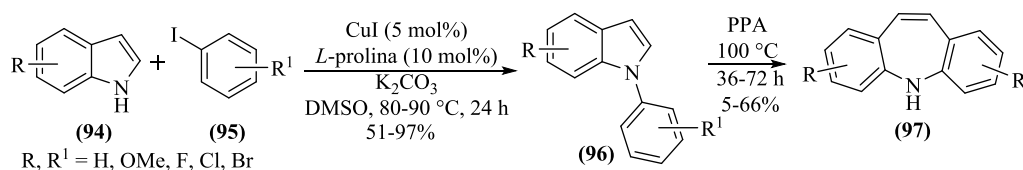
El esqueleto de la dibenzo[*b,f*]azepina también se construye mediante la expansión por radicales libres del anillo central de la acridina. Así por ejemplo, cuando el bromometil-derivado de la acridina (**89**) es tratado con AIBN y Bu<sub>3</sub>SnH en benceno se genera el radical metilénico exocíclico (**90**), el cual se cicloadiciona a la posición 9a-C del anillo acridínico con generación del nuevo radical endocíclico (**91**); la rearomatización de (**91**) va acompañada de la ruptura homolítica del enlace 9C-9aC con la consiguiente formación del anillo azepínico central que contiene el radical de tipo bencílico (**92**), el que es neutralizado a (**93**) por la acción del hidruro de tributilestaño (Esquema 13).<sup>91</sup>

**Esquema 13. Construcción del anillo de la dibenzo[*b,f*]azepina mediante la expansión del anillo central de la acridina vía radicales libres**



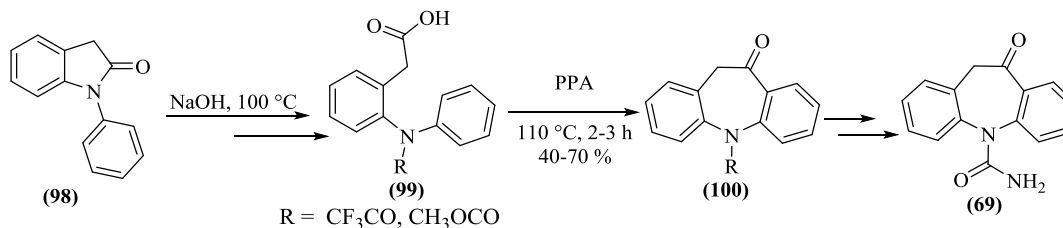
En el 2013, Stachulski y colaboradores reportaron la síntesis de la serie de dibenzo[*b,f*]azepinas halogenadas (**97**), a partir de indoles y yodobencenos apropiadamente sustituidos (Esquema 14). La síntesis consiste de dos etapas: en la primera se realiza la N–arilación de los indoles (**94**), empleando yoduro de cobre y *L*–prolina como ligando, mientras que en la segunda se realiza el rearrreglo (apertura–reciclación) de los N–arilindoles (**96**) a las correspondientes dibenzo[*b,f*]azepinas (**97**) promovido por PPA.<sup>93</sup>

**Esquema 14. Síntesis de dibenzo[*b,f*]azepinas mediante el rearrreglo catalizado por PPA de los N–arilindoles (**96**)**



Empleando como estrategia la ciclación de derivados apropiados de la difenilamina, Kaufmann y colaboradores, de Novartis Pharma, realizaron la síntesis de la oxcarbazepina (**69**) a partir del reactivo comercial 1,3–dihidro–1–fenil–2*H*–indol–2–ona (**98**).<sup>94</sup> En esta síntesis, el paso clave lo constituye la acilación intramolecular de Friedel–Crafts de los ácidos 2–(2–(fenilamino)fenil)–acéticos (**99**) (Esquema 15).

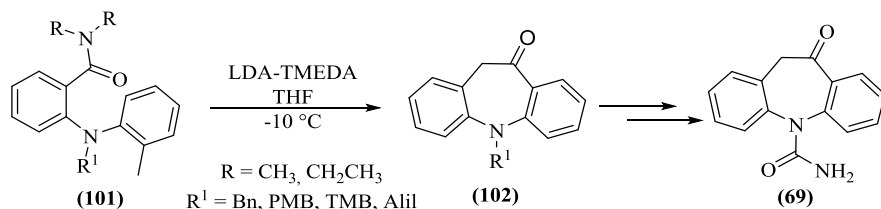
**Esquema 15. Síntesis de precursores de la oxcarbazepina empleando la acilación intramolecular de Friedel–Crafts de derivados del ácido 2–(2–(fenilamino)fenil)acético**



Finalmente, en el Esquema 16 se presenta un método alternativo para la síntesis de la oxcarbazepina (**69**), el cual se basa en la reacción de adición–eliminación intramolecular que tiene lugar durante la metalación directa del grupo *orto*–metilo de los derivados N–

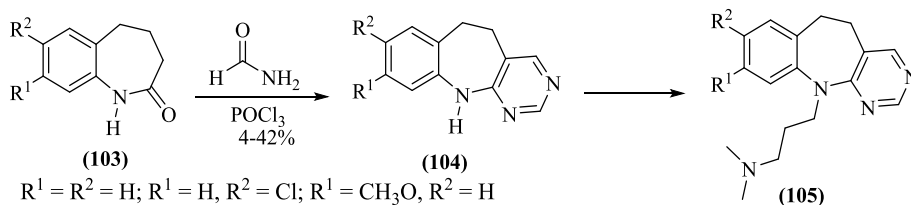
sustituidos de la *N*-*o*-tolilantranilamida (**101**) con una base fuerte (por analogía a la reacción de Madelung). La desprotección del grupo amino de la 5,11-dihidro-10*H*-dibenzo[*b,f*]azepina-10-ona (**102**) y la subsiguiente conversión en una urea conducen al Trileptal (**69**).<sup>95</sup>

**Esquema 16. Síntesis de precursores de la oxcarbazepina a través de la metalación de *N*-*o*-tolilantranilamidas**



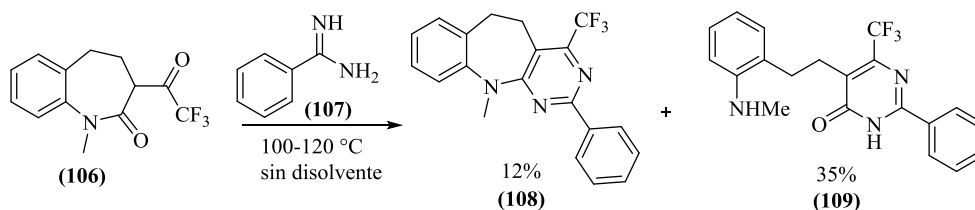
**1.2.3. Métodos de síntesis de 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas.** En contraste con el cúmulo de información de carácter sintético y farmacológico que han generado las dibenzo[*b,f*]azepinas, es muy escasa la información que se puede encontrar en la literatura especializada acerca de los métodos de síntesis y, especialmente, de la actividad biológica de la 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, un sistema heterocíclico aza-análogo de la dibenzo[*b,f*]azepina, en el cual uno de los anillos de benceno ha sido reemplazado por un anillo de pirimidina. Hasta la fecha, sólo se han reportado cinco trabajos que describen la síntesis de esta clase de compuestos. Los dos primeros, realizados por Kobayashi a comienzos de la década de 1970, describen la síntesis de las benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas (**105**), diaza-análogos del antidepresivo imipramina (**64**). Estos compuestos se prepararon mediante la previa ciclocondensación de las 1-benzoazepin-2-onas (**103**) con formamida en la presencia de POCl<sub>3</sub>, que resultó en la formación de las benzoazepinopirimidinas (**104**) con rendimientos moderados. La posterior alquilación de (**104**) con cloruro de 3-dimetilaminopropilo en condiciones fuertemente básicas, produjo los análogos de la imipramina (**105**) (Esquema 17).<sup>98,99</sup>

**Esquema 17. Síntesis de Kobayashi de las 5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas (105)**



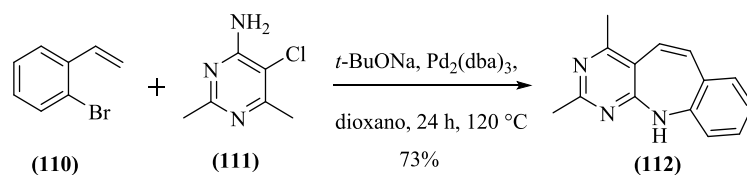
El tercer trabajo de síntesis fue desarrollado por Bouillon y colaboradores en los años 90; en esta síntesis, la trifluoroacetyl-benzoazepinona (**106**) de partida se sometió a una ciclocondensación con la benzamidina (**107**), mezclando los dos productos en ausencia de disolvente y calentándolos a 100–120 °C. Bajo estas condiciones, la 5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina esperada (**108**) se aisló con un rendimiento de tan sólo el 12%, mientras que el producto de ciclocondensación-apertura del anillo por hidrólisis del fragmento lactámico (**109**) fue el mayoritario (Esquema 18).<sup>100</sup>

**Esquema 18. Síntesis de Bouillon de la pirimidobenzoazepina (108)**



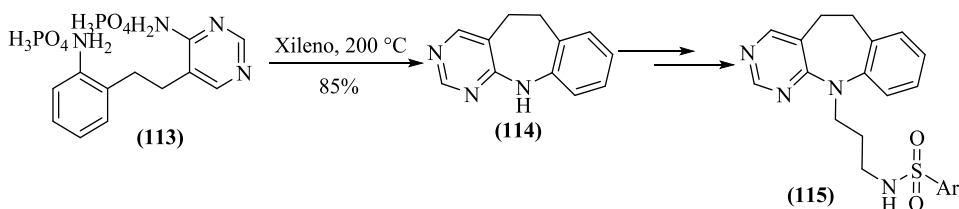
El cuarto trabajo fue reportado recientemente por Buchwald y Tselikhovsky, quienes sintetizaron la 2,4-dimetil-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina (**112**), a partir del 2-bromoestireno (**110**) y la 4-amino-5-cloro-2,6-dimetilpirimidina (**111**); en este caso, los autores utilizaron el *tert*-butóxido de sodio y un complejo de paladio para catalizar, en un proceso tándem, la sustitución nucleofílica aromática inicial del bromo y el posterior acople C<sub>sp2</sub>-C<sub>sp2</sub> de tipo Heck (Esquema 19).<sup>101</sup>

**Esquema 19. Síntesis de Buchwald y Tselikhosvsky de la 2,4-dimetil-11H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina (112)**



El quinto trabajo fue realizado y patentado por Ohlmeyer y Kastrinsky, en el año 2014. En esta ruta de síntesis, que en esencia es una extensión de la ya descrita metodología de ciclación de *o,o'*-diaminofeniletanos por termo-inducción (ver Esquema 11), los autores utilizaron como producto de partida el bifosfato de 5-(2-aminofenetil)pirimidin-4-amonio (113), el cual al ser calentado en xileno a 200 °C durante 2 horas experimentó una reacción de ciclodesaminación con la concomitante formación de la 6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina (114), y a partir de ésta, mediante sucesivas transformaciones químicas, prepararon la serie de sulfonamidas (115), con actividad anticancerígena (Esquema 20).<sup>84</sup>

**Esquema 20. Síntesis de Ohlmeyer y Kastrinsky de las 6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas (115) con actividad anticancerígena**

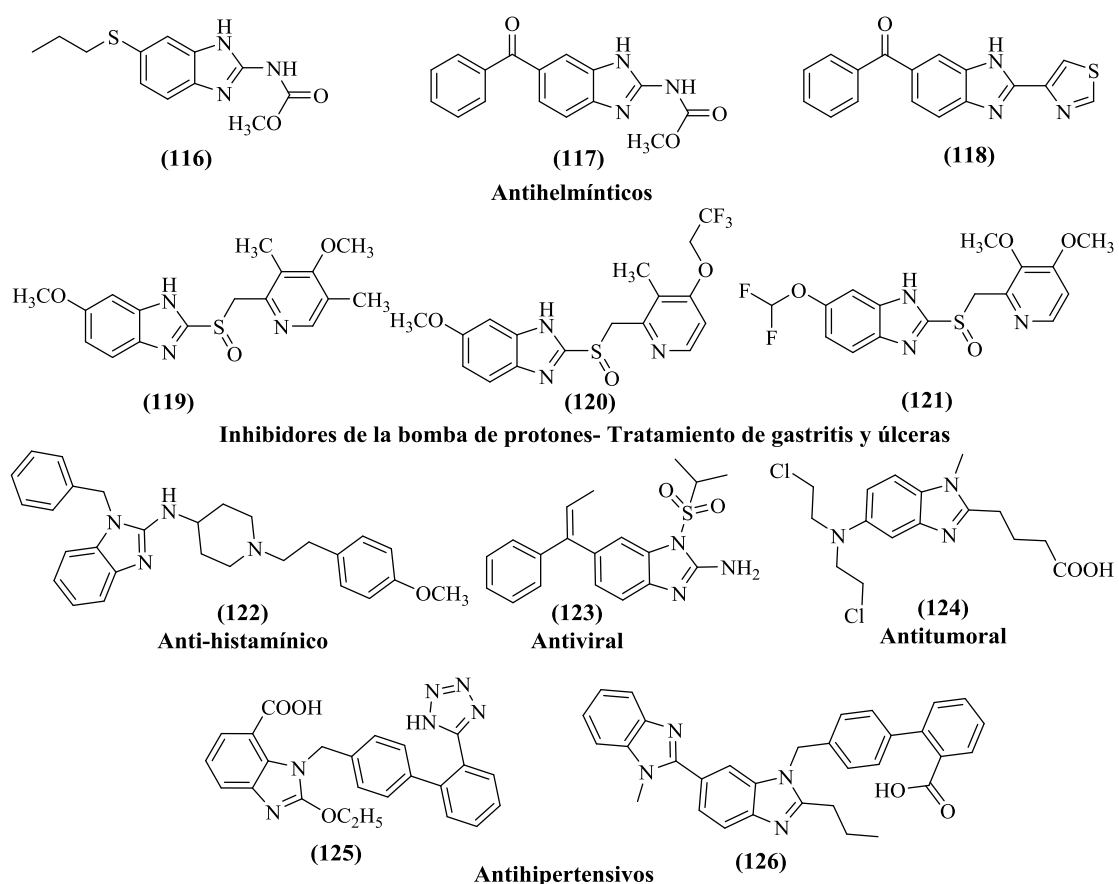


### 1.3. LOS BENZIMIDAZOLES: ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MÉTODOS DE SÍNTESIS

**1.3.1. Actividad biológica de los benzimidazoles.** Los benzimidazoles fueron llevados con éxito al escenario de la química medicinal en los años 1950s, cuando se descubrió que el 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil)benzimidazol es una parte integral de la estructura de la

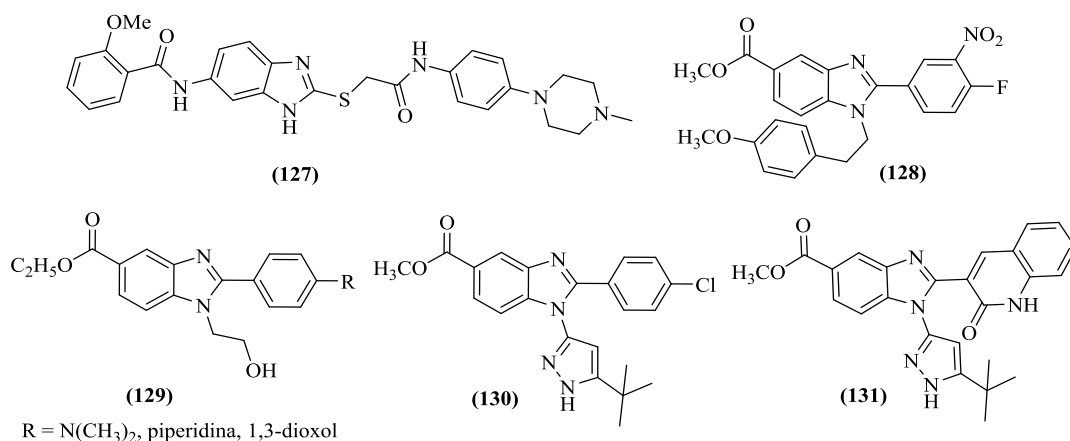
vitamina B12. A partir de este descubrimiento, se ha registrado un crecimiento exponencial de trabajos relacionados con la síntesis de nuevos benzimidazoles con aplicaciones diversas. Inicialmente, muchos de los benzimidazoles sintetizados fueron utilizados como antihelmínticos de uso veterinario, pero posteriormente surgieron fármacos comerciales para uso en humanos, como los antihelmínticos albendazol (**116**), mebendazol (**117**) y tiabendazol (**118**), los inhibidores de la bomba de protones omeprazol (**119**), lansoprazol (**120**) y pantoprazol (**121**), el antihistamínico astemizol (**122**), el antiviral envirodina (**123**), el anticancerígeno bendamustina (**124**), y los antihipertensivos candesartan (**125**) y telmisartan (**126**), entre los ejemplos más conocidos (Figura 12).<sup>102,103</sup>

**Figura 12. Fármacos que contienen en su estructura el núcleo del benzimidazol**



A continuación, en la Figura 13, se presentan algunos ejemplos de benzimidazoles con actividad anticancerígena promisorio, los cuales constituyen tan solo una pequeñísima muestra de la vasta despensa de derivados bioactivos de este sistema heterocíclico que se han sintetizado en los últimos 8 años. Xiang y colaboradores desarrollaron la síntesis del nuevo benzimidazol (**127**), el cual reveló un fuerte efecto antiproliferativo, con valores de  $IC_{50}$  alrededor de 2  $\mu M$ , sobre un panel de nueve líneas celulares tumorales: HCT116 (cáncer de colón), HepG2 (carcinoma de hígado humano), PC-3 (cáncer de próstata), HeLa (carcinoma cervical humano), SKOV-3 (cáncer de ovario), A549 (cáncer de pulmón), A375 (melanoma), H460 (cáncer de pulmón de células no pequeñas) y A431 (cáncer epitelial). Estudios preliminares indicaron que el mecanismo de acción de este compuesto opera a través de la inducción de la vacuolización citosólica.<sup>104</sup> De otra parte, Gowda y su equipo de investigación, en el año 2009, prepararon una serie de ácidos 1-(4-metoxifeniletil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxílicos y determinaron su actividad antileucémica, destacándose el 2-(4-flúor-3-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (**128**), que presentó un valor de  $IC_{50}$  de 3  $\mu M$  sobre la línea celular K-562.<sup>105</sup> Yoon y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de los inhibidores de las sirtuinas SIRT1 y SIRT (**129**), proteínas pertenecientes a la familia de las histonas deacetilasas (HDACs), los cuales resultaron ser más potentes que el cambinol que fue usado como referencia. Adicionalmente, estos compuestos mostraron una buena actividad antitumoral contra las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-468.<sup>106</sup> Otros ejemplos de derivados del benzimidazol con promisorio actividad anticancerígena son los compuestos (**130**) y (**131**), los cuales fueron estudiados en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales, encontrándose que presentan una excelente actividad inhibitoria sobre los paneles de las líneas celulares de pulmón, melanoma y leucemia.<sup>107</sup>

**Figura 13. Benzimidazoles con actividad anticancerígena notable**



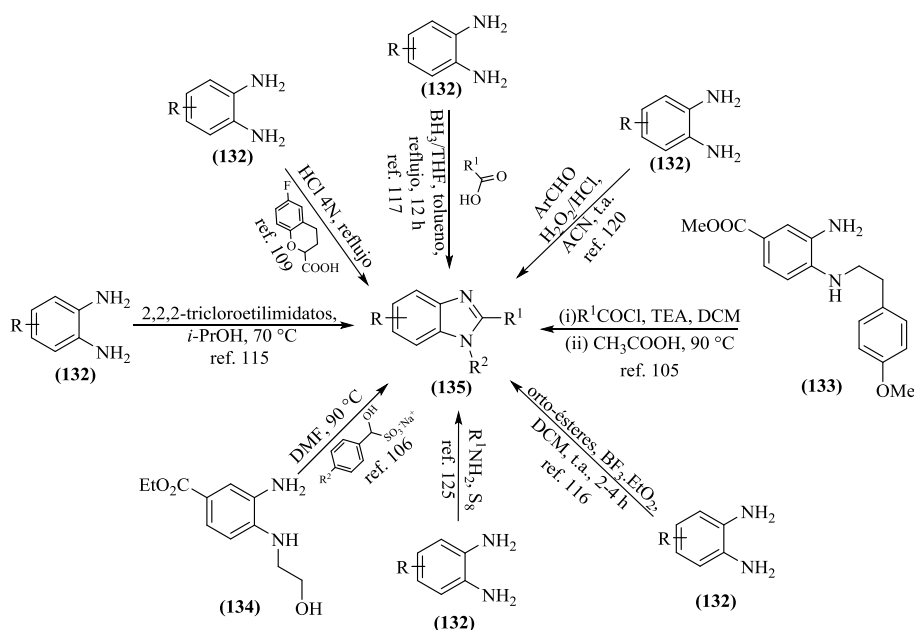
**1.3.2. Métodos de síntesis de benzimidazoles.** De los ejemplos representativos recién presentados, se puede deducir, sin temor a equívocos, que los benzimidazoles son una de las familias de compuestos heterocíclicos consideradas como privilegiadas y más promisorias desde el punto de vista biológico, lo cual ha impulsado considerablemente el diseño y la puesta en marcha de nuevas y más efectivas rutas de síntesis para acceder a derivados desconocidos de este sistema heterocíclico.

Sin embargo, a pesar de que en la literatura especializada prolifera la información sobre benzimidazoles, la mayoría de ellos se han preparado a través de dos aproximaciones sintéticas que tienen en común que usan como material de partida 1,2-fenilendiaminas de los tipos (132–134), o sus 2-nitroanilinas precursoras.<sup>108</sup> La primera aproximación sintética se basa en un proceso de condensación–ciclodeshidratación de las 1,2-fenilendiaminas seleccionadas con ácidos carboxílicos<sup>109-112</sup> o sus derivados (cloruros de ácido,<sup>105,113</sup> nitrilos,<sup>114</sup> imidatos,<sup>115</sup> ortoésteres,<sup>116</sup> triaciloxiboranos generados *in situ* a partir de ácidos carboxílicos y el complejo BH<sub>3</sub>·THF,<sup>117</sup> etc). Estas reacciones usualmente se realizan en la presencia de ácidos minerales,<sup>109-112</sup> o en condiciones drásticas de temperatura para inducir la deshidratación.

La segunda aproximación sintética se basa en la ciclocondensación de 1,2-fenilendiaminas con aldehídos<sup>118-124</sup> o derivados activados de éstos (generalmente

arilhidroximetanosulfonatos de sodio).<sup>106</sup> En este enfoque sintético, el benzimidazol se forma finalmente como resultado de un proceso oxidativo de deshidrogenación de la benzimidazolina intermediaria, razón por la que frecuentemente estas reacciones requieren de calentamiento en nitrobenceno, que actúa al mismo tiempo como agente oxidante y disolvente de la reacción,<sup>118</sup> o bien de la presencia de otros agentes oxidantes, como, por ejemplo, bisulfito de sodio,<sup>119</sup> peróxido de hidrógeno/ácido clorhídico<sup>120</sup> y DDQ,<sup>121</sup> entre muchos otros. En el Esquema 21 se muestran algunos ejemplos de síntesis de benzimidazoles a través de estos dos enfoques metodológicos.

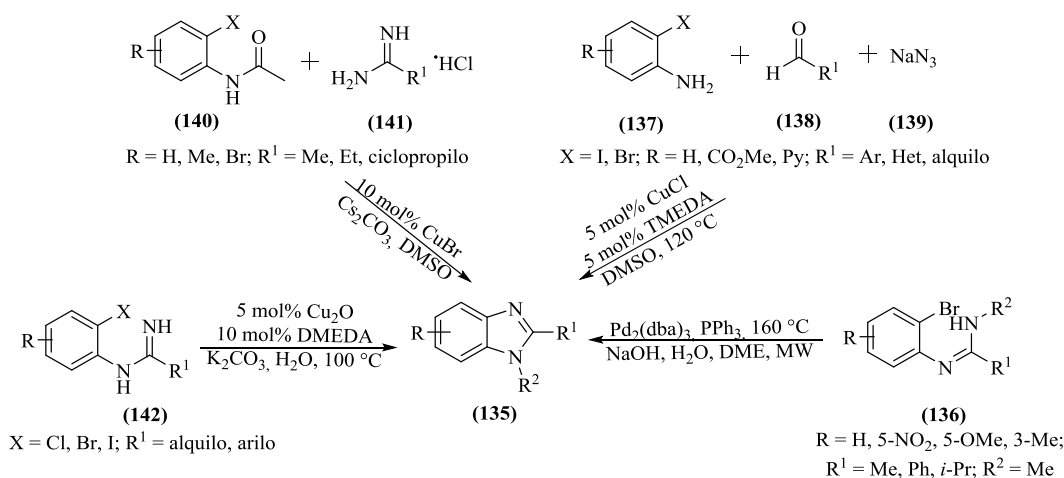
**Esquema 21. Métodos generales de síntesis de benzimidazoles a partir de 1,2-fenilendiaminas**



De los métodos mostrados en el Esquema 21, es de destacar la metodología implementada por Nyugen y colaboradores,<sup>125</sup> en la que a diferencia de las demás, en lugar de aldehídos y/o ácidos carboxílicos o sus derivados, emplearon alquilaminas y azufre elemental. En las condiciones de la reacción usadas, las alquilaminas son oxidadas *in situ* a las correspondientes tioamidas por la acción oxidativa del azufre, y son estas tioamidas las que finalmente se ciclocondensan con la 1,2-fenilendiamina para producir los respectivos benzimidazoles.

La síntesis de benzimidazoles también la realizan a través de aproximaciones sintéticas que se basan en el uso de catalizadores de metales de transición, especialmente de cobre<sup>126-130</sup> y de paladio,<sup>131</sup> y de sustratos orgánicos diferentes de las 1,2-fenilendiaminas, siendo las 2-haloanilinas,<sup>126</sup> las 2-haloacetanilidas<sup>127</sup> y las 2-(halofenil)amidinas, los más usados.<sup>128-131</sup> En el esquema 22 se presentan algunos ejemplos de síntesis de benzimidazoles a través de este enfoque metodológico alternativo. Tal es el caso de los benzimidazoles (**135**), los cuales se prepararon por calentamiento con irradiación de microondas de las (o-bromofenil)amidinas (**136**) en la presencia de un catalizador de paladio; en estas condiciones de reacción, las amidinas (**136**) sufrieron una *N*-arilación intramolecular o sustitución nucleofílica aromática que fue catalizada por el sistema catalítico Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Ph<sub>3</sub>P.<sup>131</sup>

### Esquema 22. Síntesis de benzimidazoles catalizadas por metales de transición



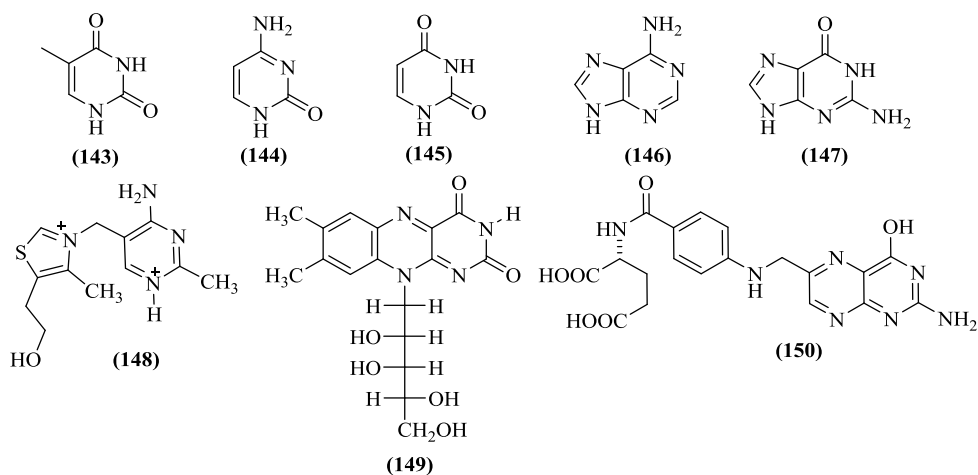
Sin embargo, han sido las sales y los complejos de cobre los que con más frecuencia se han utilizado para promover los acoples C–N que se requieren para construir el núcleo del benzimidazol (reacción de *N*-arilación intra- e intermolecular). La utilidad de dichos catalizadores y sales quedó refrendada en la síntesis multicomponente y one-pot de imidazoles del tipo (**135**) que reportaron Kim y colaboradores, en el 2011; en esta síntesis, las 2-haloanilinas (**137**) se hacen reaccionar con los aldehídos alifáticos y (hetero)aromáticos (**138**) para generar las correspondientes iminas, las cuales *in situ* sufren, en un proceso dominó, primero la sustitución nucleofílica aromática del halógeno por la azida (**139**)

catalizada por la sal CuCl, y después la ciclación de la azida formada con evolución de nitrógeno molecular, lo que origina el núcleo de benzimidazol *vía* un acople N–C.<sup>126</sup> Otra síntesis en la que se demostró el poder catalítico de las sales de cobre fue la desarrollada por Hu y colaboradores,<sup>130</sup> quienes lograron acceder eficientemente a una serie de benzimidazoles 2–sustituídos, usando CuBr para inducir una serie de reacciones en cascada, que comprendió la N–arilación *vía* la sustitución del halógeno de las *o*–haloacetoanilidas (**140**) por el nitrógeno imínico de las amidinas hidrócloro (**141**), la subsiguiente hidrólisis de las amidas intermediarias, y, por último, la ciclación–desaminación de las N–(2–aminofenil)amidinas formadas durante la hidrólisis de sus amidas precursoras. De manera similar, Peng y colaboradores crearon una pequeña librería de benzimidazoles a partir de las N–2–(haloaril)benzamidinas (**142**), pero usando Cu<sub>2</sub>O como catalizador, DMEDA como ligando, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base.<sup>128</sup>

#### **1.4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PIRIMIDINAS Y DE ALGUNOS DE SUS SISTEMAS FUSIONADOS**

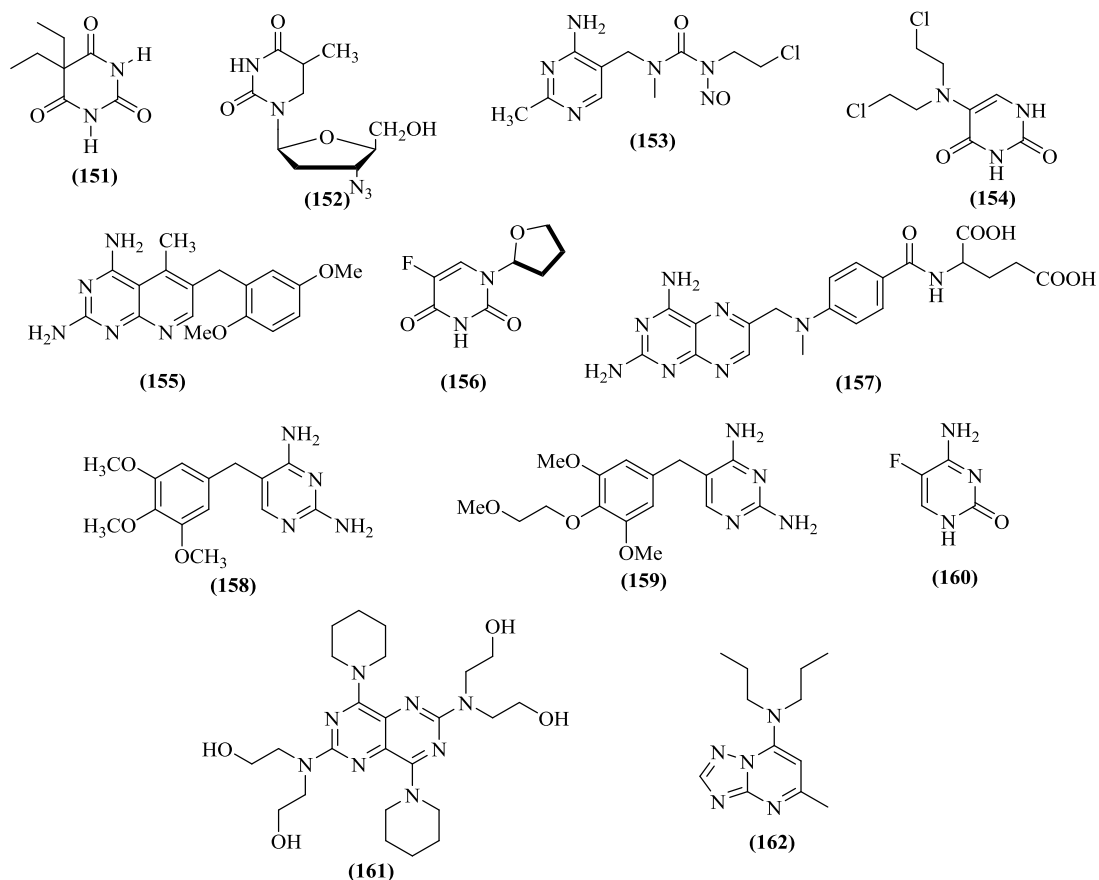
La pirimidina es un motivo heterocíclico privilegiado al que frecuentemente se le puede encontrar como un componente constitutivo de las estructuras de una pléyade de moléculas que desempeñan funciones muy específicas y de importancia trascendental en procesos biológicos fundamentales. Tales son los casos de las bases nitrogenadas timina (**143**), citosina (**144**), uracilo (**145**), adenina (**146**) y guanina (**147**), que son componentes de los ácidos nucleicos y claves en el apareamiento en la formación de la doble hélice. Otras moléculas de origen natural como las vitaminas tiamina (vitamina B1) (**148**), riboflavina (vitamina B2) (**149**) y el ácido fólico (vitamina B9) (**150**), (Figura 14), entre otras muchas más moléculas, también poseen en sus estructuras un anillo de pirimidina.<sup>12,132</sup>

**Figura 14. Ejemplos de pirimidinas de importancia biológica trascendental**



No menos extenso es el listado de compuestos pirimidínicos que han sido usados o que se prescriben en la actualidad como medicamentos para tratar o curar una amplia y diversa gama de enfermedades. Así por ejemplo, la barbitona (**151**), el primer barbiturato con propiedades hipnótica, sedativa y anticonvulsiva, así como la zidovudina (Retrovir®) (**152**), el primer anti-retroviral en ser comercializado, y que es empleado para combatir el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), son derivados pirimidínicos. Las drogas antineoplásicas nimustina (ACNU® o Nidran®) (**153**), uramustina (Nordopan®, Cloretaminacil®) (**154**), piritrexim isetionato (actualmente se encuentra en la fase de estudios clínicos) (**155**), tegafur (Ftorafur®) (**156**) y metotrexato (Abitrexato®) (**157**), también se han desarrollado mediante funcionalización dirigida del anillo de la pirimidina o de algunos de sus sistemas fusionados. Otros ejemplos de fármacos pirimidínicos que actualmente se encuentran en el mercado son la trimetropina (Bactrim®, en combinación con sulfametoaxol) (**158**), un antibiótico bacteriostático, así como su análogo tetroxoprim (Tetrox®) (**159**), el antifúngico flucitosina (Ancobon®, Ancotil®) (**160**), y los anti-coagulantes y vasodilatadores dipiridamol (Persantina®) (**161**) y trapidil (**162**), por citar solo algunos (Figura 15).<sup>132,133</sup>

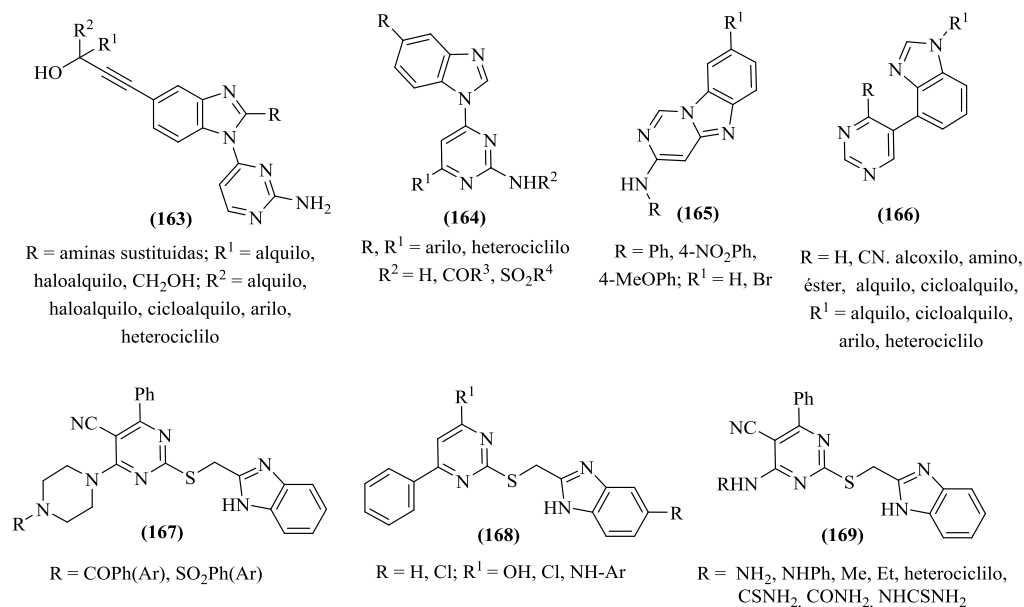
**Figura 15. Fármacos pirimidínicos de uso clínico generalizado**



Si se toman en consideración los ejemplos presentados en este y en el anterior apartado, se puede, entonces, aseverar, sin temor a equivocarse, que tanto los benzimidazoles como las pirimidinas son farmacóforos de una tremenda utilidad tanto para la química medicinal como para la industria farmacéutica. De la literatura consultada, también se puede constatar que la combinación de estos dos sistemas heterocíclicos en una misma entidad química ha dado origen a diferentes híbridos moleculares y a sistemas fusionados con interesantes propiedades farmacológicas; así lo demuestran los ejemplos de compuestos con actividad antineoplásica notable que se han desarrollado en las dos últimas décadas, cuyas estructuras se ilustran en la Figura 16. De estos compuestos, las 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-*il*)pirimidin-2-aminas (**163**) se sintetizaron para ser evaluadas como inhibidores de las proteínas quinasas serina-treonina p21 activadas PAK4, PAK5 y PAK6, de las cuales se sabe que participan en la

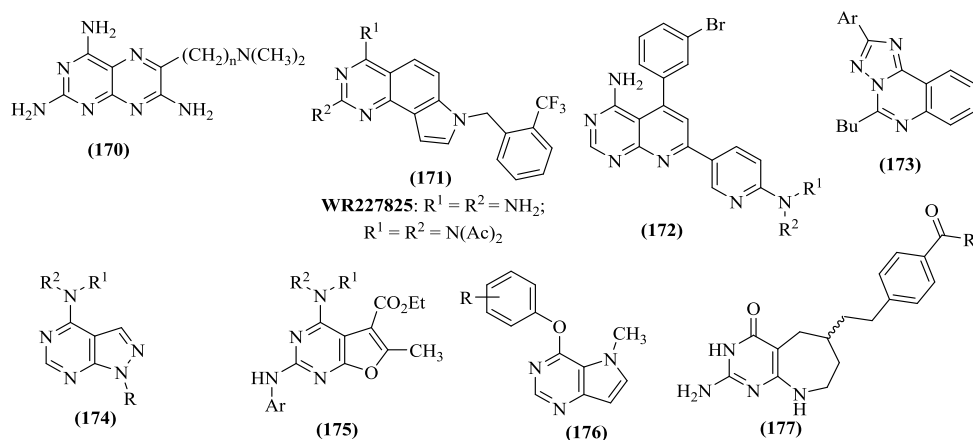
regulación de procesos celulares asociados al cáncer, incluidos la migración, la polarización y la proliferación, y cuya sobreexpresión se ha observado en diferentes tejidos tumorales.<sup>134</sup> También resultaron ser potentes inhibidores de las proteínas quinasas los compuestos **(164)**, que actúan, en este caso, inhibiendo la activación de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés), una clase de tirosina quinasas implicadas en diferentes vías de señalización celular y, por lo tanto, asociadas a procesos cancerígenos.<sup>135</sup> En otros estudios relacionados con el cáncer, se encontró que los compuestos **(165)** disminuyeron notablemente la actividad enzimática del receptor tirosina quinasa de linfoma anaplásico (ALK), y, además, mostraron una mejor actividad *in vitro* contra diferentes líneas de células cancerígenas que la del fármaco de referencia crizotinib.<sup>136</sup> Las pirimidinas-benzimidazoles **(166)** revelaron una excelente actividad inhibitoria sobre la enzima CYP17, implicada en la biosíntesis de andrógenos y estrógenos, y por consiguiente, asociada al cáncer de próstata y de seno.<sup>137</sup> Finalmente, los híbridos moleculares de los tipos benzimidazol-2-metilpirimidina **(167)**, **(168)** y **(169)** también resultaron ser promisorios agentes anticancerígenos, mostrando una potente actividad contra diferentes tipos de líneas celulares tumorales.<sup>111,113</sup>

**Figura 16. Compuestos con propiedades anticancerígenas que combinan en sus estructuras los núcleos de la pirimidina y el benzimidazol**



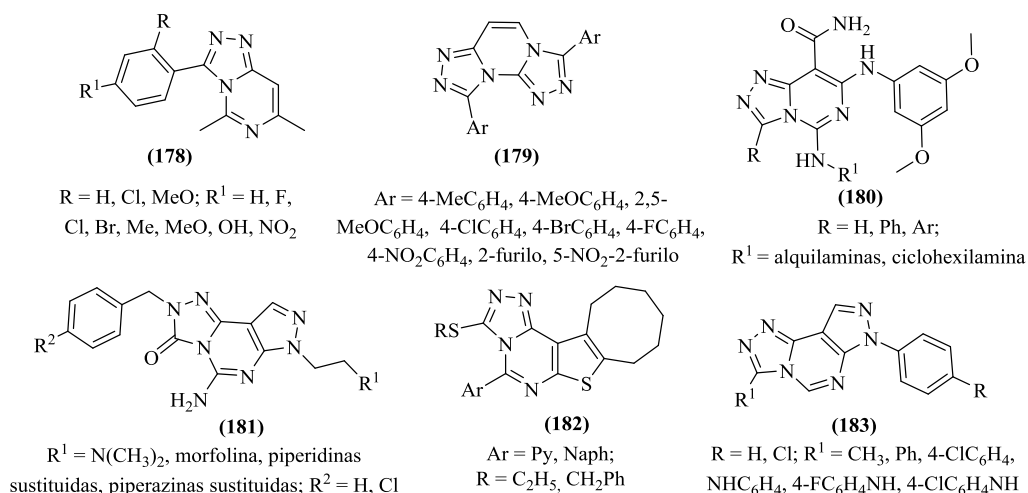
En la Figura 17 se presentan las estructuras de otros interesantes derivados fusionados de la pirimidina que han encontrado aplicaciones útiles. Las pteridinas (**170**), son análogos del fármaco diurético ahorrador de potasio triamtereno, pero al contrario de este último, no inducen la pérdida de magnesio a través de la orina, uno de los efectos colaterales usualmente asociados al triamtereno.<sup>138</sup> Como potenciales agentes antiparasitarios destacan la quinazolina WR227825, que demostró una potente actividad antimalárica pero con una elevada citotoxicidad, y su análogo tetra-N-acetilado (**171**), que reveló una excelente actividad *in vitro* contra *Plasmodium falciparum*, además de una marcada eficacia en estudios *in vivo* realizados en ratones y primates.<sup>139</sup> Las piridopirimidinas (**172**), se desarrollaron como una nueva clase de inhibidores de la adenosina quinasa y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento del dolor asociado a la inflamación;<sup>140</sup> las triazolopirimidinas (**173**), que actúan como antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>3</sub>;<sup>141</sup> las pirazolopirimidinas (**174**) poseen potente actividad antiproliferativa contra células tumorales de carcinoma epidérmico humano;<sup>142</sup> las furopirimidinas (**175**) exhibieron alta citotoxicidad contra líneas celulares cancerígenas de pulmón;<sup>143</sup> las pirrolopirimidinas (**176**) resultaron ser promisorios inhibidores de la angiogénesis tumoral y, por lo tanto, potencialmente útiles en el tratamiento del cáncer;<sup>144</sup> y finalmente, las tetrahidropirimidoazepinas (**177**), sintetizadas como análogos azepínicos del ácido 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofólico, se caracterizan por su amplio espectro de actividad antitumoral.<sup>145</sup>

**Figura 17. Derivados fusionados de la pirimidina con amplio rango de actividad biológica**



Dentro del multivariado conjunto de derivados fusionados de la pirimidina están también las [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas. Este sistema heterocíclico hace parte de las estructuras de compuestos con una amplia gama de actividades biológicas, como los que se muestran en la Figura 18. Las 5,7-dimetil-3-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas (**178**) sobresalen por su actividad antibacteriana equiparable a la de los antibióticos comerciales cloranfenicol y estreptomicina, contra las bacterias Gram-positivas *Bacillus subtilis* y *Bacillus stearothermophilus* y las Gram-negativas *Pseudomonas putida* y *Escherichia coli*;<sup>146</sup> las 3,9-difenilbis([1,2,4]triazolo)[4,3-*a*:4',3'-*c*]pirimidinas (**179**), que también mostraron potente actividad antimicrobiana *in vitro* contra las bacterias Gram-positivas *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Bacillus subtilis*, y contra las bacterias Gram-negativas *Salmonella typhi* y *Escherichia coli*.<sup>147</sup> Por su parte, los compuestos (**180**) fueron postulados como potenciales blancos terapéuticos para el tratamiento de alergias y enfermedades autoinmunes debido a que revelaron actividad inhibitoria sobre la familia de proteínas tirosina quinasa del bazo (Syk), las cuales juegan un rol crucial en la respuesta inmune.<sup>148</sup> Las pirazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pirimidin-3-onas (**181**), demostraron ser antagonistas selectivos del receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, y, por esta razón, fueron elevados a la categoría de posibles candidatos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.<sup>149</sup> Finalmente, las [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas (**182**) y (**183**) se destacan por su potente actividad anticancerígena sobre diferentes líneas celulares tumorales.<sup>150,151</sup>

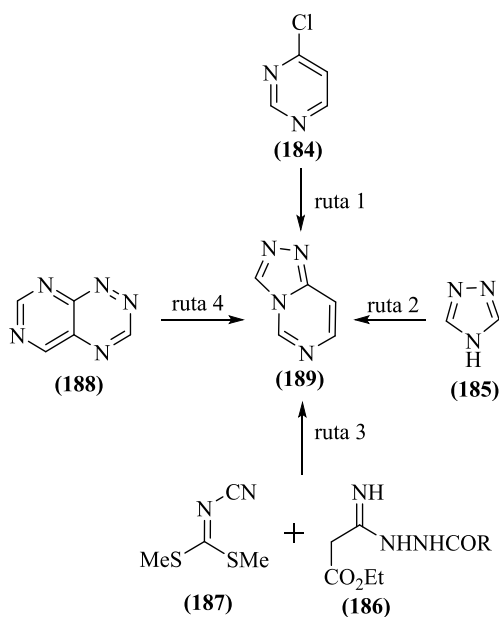
**Figura 18. Algunas [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas con actividad biológica variada**



## 1.5. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LAS [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-*c*]PIRIMIDINAS

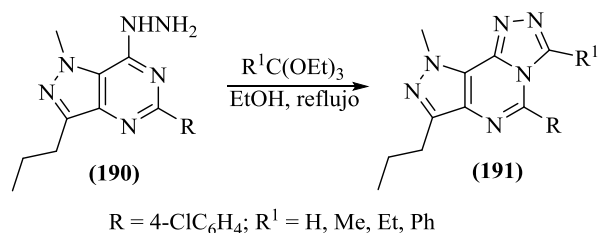
Motivados por el prometedor perfil biológico que caracteriza a los derivados del sistema fusionado de la [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidina (**189**), los químicos orgánicos han desarrollado un significativo número de rutas de síntesis para acceder a ellos. A este tipo de compuestos se accede usando, básicamente, cuatro aproximaciones sintéticas generales (Esquema 23):<sup>152</sup> la primera consiste en realizar la construcción del anillo del 1,2,4-triazol sobre el anillo de pirimidina preexistente (**184**); la segunda comprende la construcción del anillo de la pirimidina sobre el del 1,2,4-triazol preexistente (**185**); la tercera consiste en la construcción simultánea de los dos anillos a partir de precursores adecuados, tales como los 3-(2-acilhidracinil)-3-iminopropanoatos (**186**) y los dimetil cianocarbonimidoditionatos (**187**); y la última se basa en el rearrreglo de pirimido[5,4-*e*][1,2,4]triazinas (**188**). De estos cuatro enfoques sintéticos, en este apartado únicamente se presentarán algunos ejemplos del primero, por ser el más frecuentemente usado, y porque fue el que se implementó en esta tesis doctoral para preparar las nuevas [1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepinas, de las cuales se hará un análisis más adelante.

**Esquema 23. Enfoques metodológicos generales para acceder al sistema heterocíclico de la [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidina**



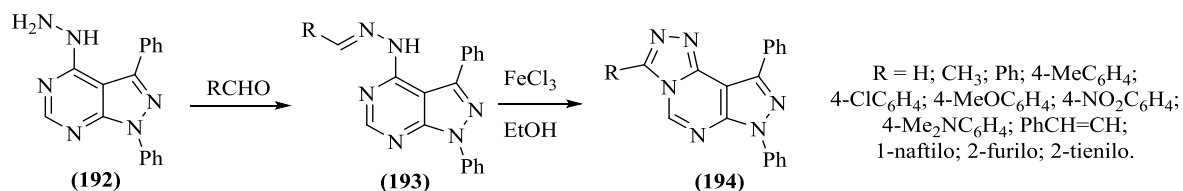
En este sencillo enfoque metodológico las 4-cloropirimidinas de partida son transformadas en las correspondientes hidracinas, las cuales se hacen reaccionar con ortoésteres<sup>153,154</sup> o aldehídos para producir las correspondientes arilidenhidracinilpirimidinas intermediarias, a partir de las cuales se realiza el cierre anular promovido con diferentes agentes oxidantes como el cloruro férrico,<sup>155-157</sup> el yodobencenodiacetato,<sup>146,147,158</sup> el bromo,<sup>159-161</sup> el yoduro de litio,<sup>162</sup> y el hipoclorito de calcio soportado en alúmina,<sup>163</sup> entre otros. Como ejemplo concreto de síntesis de [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas, se presenta el trabajo de Jachack y colaboradores, quienes prepararon la serie de pirazolo-triazolo-pirimidinas (**191**) haciendo reaccionar las 4-hidracinilpirimidinas precursoras (**190**) con diferentes ortoésteres en etanol a reflujo (Esquema 24).<sup>153</sup>

**Esquema 24. Síntesis de Jachack de las pirazolo-triazolo-pirimidinas (191)**



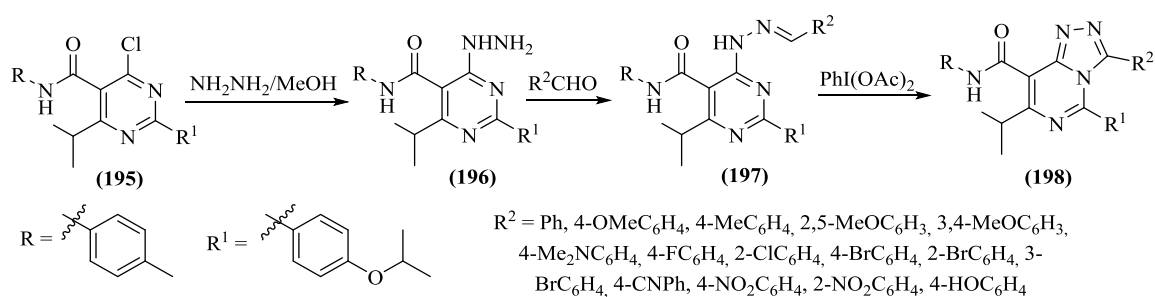
En la síntesis de las pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinas (**194**) se utilizó cloruro férrico como promotor de la ciclación oxidativa de las hidrazonas intermediarias (**193**), preparadas previamente por condensación de la 4-hidracinil-1,3-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**192**) con aldehídos de diferente naturaleza (Esquema 25).<sup>156</sup>

**Esquema 25. Síntesis de triazolo[4,3-*c*]pirimidinas vía la ciclación oxidativa de arilidenhidracinilpirimidinas catalizada por FeCl<sub>3</sub>**



Usando este mismo enfoque sintético, pero empleando como promotor de la ciclación oxidativa un reactivo de yodo hipervalente, Naliapara y colaboradores prepararon la serie de 5-aryl[1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-8-carboxamidas (**198**), (Esquema 26), que son análogos estructurales de los mencionados inhibidores de las tirosina quinasas del bazo Syk (**180**).<sup>158</sup>

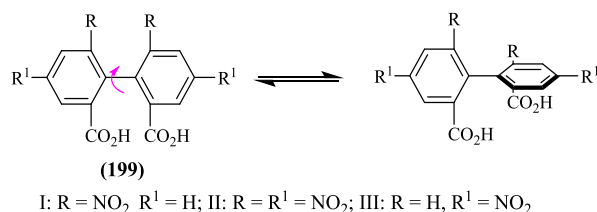
**Esquema 26. Síntesis de las triazolo[4,3-*c*]pirimidinas (**198**) catalizada por yodobencenodiacetato**



## 1.6. ATROPOISOMERISMO

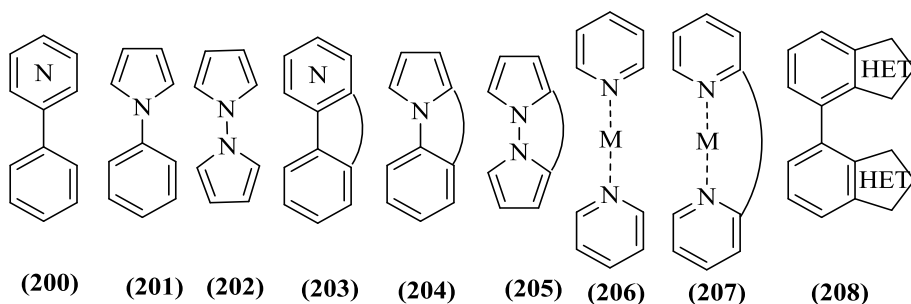
El término de quiralidad axial, fue acuñado por Richard Kuhn, en el año 1932, y es utilizado para referirse al estereoisomerismo que resulta de la disposición no planar de cuatro grupos de dos en dos alrededor de un eje quiral, de modo que la disposición espacial resultante no se puede superponer sobre su imagen especular. Esta clase de estereoisomerismo está ejemplificada por alenos y por atropoisómeros, es decir, conformeros (rotámeros) que resultan de la rotación restringida alrededor de enlaces simples, donde la barrera energética de rotación es lo suficiente grande como para permitir el aislamiento de especies enantiopuras.<sup>164</sup> Kuhn estableció dos condiciones necesarias para la existencia de quiralidad axial en moléculas semejantes al biarilo: una rotación sobre un eje estable, y la presencia de sustituyentes diferentes en ambos lados del eje. A modo de ejemplo, en la Figura 19 se presentan los rotámeros del ácido [1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxílico (**199**), estudiados por Christie y Kenner.<sup>165</sup>

**Figura 19. Rotámeros del ácido [1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxílico (199)**



Los estudios por comprender mejor a esta clase de sistemas y sobre todo a la rotación de ese eje estable, han estado dirigidos a la determinación experimental y teórica de los ángulos interanulares en la conformación de equilibrio de los mismos. El fenómeno del atropoisomerismo se ha observado en diferentes sistemas, siendo los más estudiados las piridinas del tipo (200), por rotación alrededor de un enlace C–C, los pirroles del tipo (201), por rotación alrededor de un enlace C–N, los *N,N'*-bipirroles del tipo (202), por rotación alrededor de un enlace N–N, las piridinas *orto-orto'*-ligando puente del tipo (203), por rotación alrededor de un enlace C–C, los pirroles *orto-orto'*-ligando puente del tipo (204), por rotación alrededor de un enlace C–N, los *N,N'*-bipirroles *orto-orto'*-ligando puente del tipo (205), por rotación alrededor de un enlace N–N, los complejos de piridina del tipo (206), por rotación alrededor de enlaces N–metal, y los complejos de piridina *orto-orto'*-ligando puente del tipo (207), también por rotación alrededor de enlaces N–metal. También se observa atropoisomerismo en sistemas del tipo (208), en los cuales dos benzoheterociclos (quinolinas, indoles, benzimidazoles, etc.) están conectados, generalmente, a través de sus anillos de benceno (enlace C–C), aunque se conocen casos en los que la conexión de los anillos es a través de un enlace N–C.<sup>166</sup>

**Figura 20. Tipos de sistemas bicíclicos que presentan atropoisomerismo**

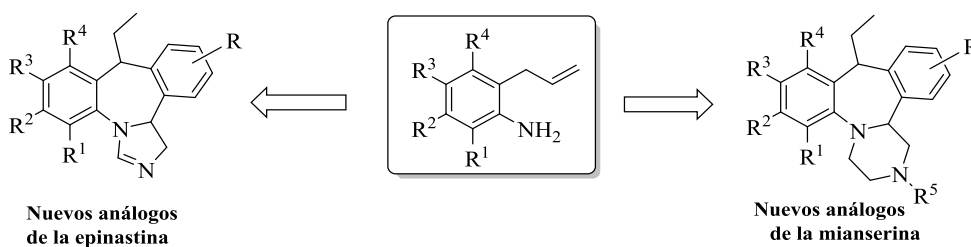


## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

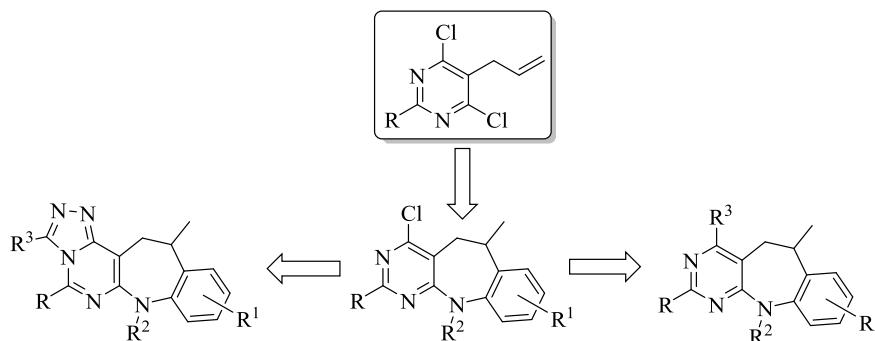
Los ejemplos tanto de métodos de síntesis, como de actividad biológica presentados en la anterior revisión bibliográfica, constituyen tan solo una pequeña muestra del gran cúmulo de información disponible que concierne a los derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, la dibenzo[*b,f*]azepina, los benzimidazoles, la pirimidina y sus derivados fusionados, que han encontrado aplicaciones útiles en la química medicinal y en la farmacología. No es casual, entonces, que estas entidades químicas estén permanentemente en el foco de atención de los químicos sintéticos, quienes de manera sistemática y dirigida diseñan e implementan nuevas y más eficientes metodologías para acceder a derivados no descritos de estos sistemas heterocíclicos nitrogenados. En esta ardua pero creativa actividad de investigación, están también trabajando, de manera mancomunada, el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS y el Grupo de Investigación en Compuestos de Interés Biológico (GICIB) de la UJA, siendo los resultados que se recopilan en esta Tesis Doctoral la prueba más fehaciente de dicha actividad creativa y sinérgica.

En correspondencia con los enfoques modernos del diseño de nuevos fármacos y con los postulados de la Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS) utilizados en la síntesis orgánica y la química medicinal, en la presente tesis doctoral se plantearon las siguientes preguntas de investigación: ¿Podrán las *orto*-alilanilinas constituirse en sustratos apropiados para ser utilizados como bloques primarios de construcción de sistemas tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina, y un punto de partida alternativo para lograr la creación de quimiotecas de análogos estructurales de los fármacos mianserina y epinastina?, y, ¿es sintéticamente racional y viable emplear las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas como sustratos apropiados para la construcción de una quimioteca estructuralmente diversa de nuevos derivados del sistema tricíclico de la 5,6-dihidro-1*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, implementando para ello una ruta de síntesis basada en las reacciones clásicas de aminólisis y alquilación intramolecular de Friedel-Crafts? Estas dos preguntas se resumen gráficamente en los Esquemas 27 y 28.

**Esquema 27. Las *o*-alilanilinas como potenciales precursores estratégicos en la síntesis de nuevos análogos de los fármacos mianserina y epinastina**



**Esquema 28. Las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas como precursores estratégicos en la creación de una quimioteca estructuralmente diversa de nuevos derivados de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina**



Para intentar resolver estos interrogantes se establecieron los siguientes objetivos:

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVOS GENERALES

- 3.1.1. Evaluar la viabilidad de las diferentes rutas sintéticas diseñadas para la preparación de nuevos análogos estructurales de los fármacos mianserina y epinastina a partir *o*-alilánilinas.
- 3.1.2. Desarrollar una ruta de síntesis para crear una quimioteca estructuralmente diversa de derivados no descritos de la 10,11-dihidrobenczo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, empleando las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas como precursores estratégicos.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1. Preparar los 2-(2-alilaril)amino-2-fenilacetatos de metilo **2** y las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas **3**.
- 3.2.2. Evaluar diferentes condiciones de ciclación electrofílica aromática para las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas **3** y para la *N*-(2-alil-4-metilfenil)-*N*-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-2-bromoacetamida **6**.
- 3.2.3. Evaluar el potencial químico de las carboxamidas **4aa'** como potenciales precursores de la mianserina y la epinastina.
- 3.2.4. Evaluar diferentes condiciones para preparar las fenilpiperazin-2,5-dionas **8** y **10**, así como sus eventuales productos de reducción, las 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazinas **11**.
- 3.2.5. Sintetizar las 5-alil-6-cloro-4-((aril)metilamino)pirimidinas **18**.
- 3.2.6. Preparar los 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazoles **19** y sus productos de aminólisis **20**.
- 3.2.7. Establecer las condiciones óptimas de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts que conduzcan a las 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21** y **22**.
- 3.2.8. Realizar la funcionalización del núcleo tricíclico de la 4-cloro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina para obtener las series de compuestos **24-26**.

- 3.2.9. Realizar la caracterización estructural de todos los productos intermedios y finales sintetizados mediante el uso de las técnicas espectroscópicas disponibles.
- 3.2.10. Propiciar el estudio de la actividad anticancerígena de las nuevas series de 10,11-dihidrobenzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas sintetizadas.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

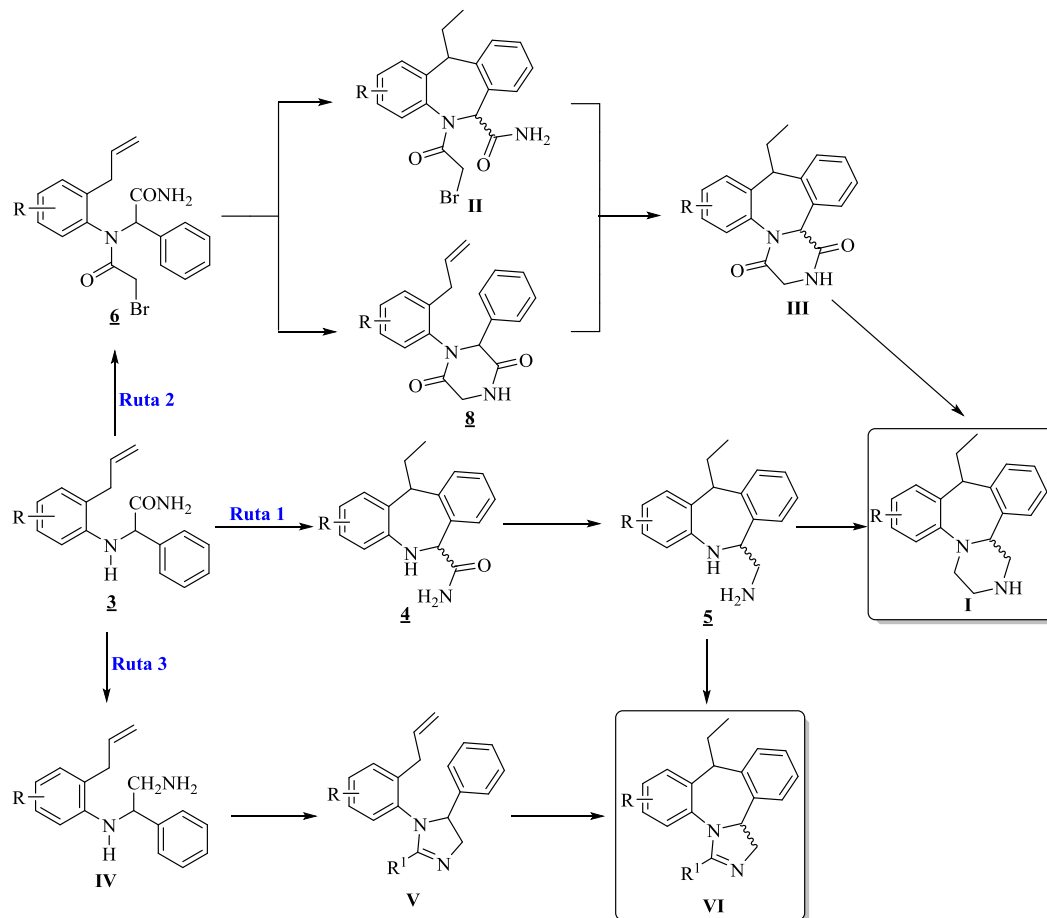
### 4.1. EVALUACIÓN DE LAS DIFERENTES APROXIMACIONES SINTÉTICAS DISEÑADAS PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DE LOS FÁRMACOS MIANSERINA Y EPINASTINA

Tal como quedó consignado en el apartado de objetivos, uno de los dos objetivos principales de la presente Tesis Doctoral consistía en evaluar la posibilidad real de sintetizar nuevas series de análogos no descritos en la literatura de los fármacos mianserina y epinastina. Con este fin, se diseñaron diferentes aproximaciones sintéticas, basadas todas ellas en el uso racional de los elementos estructurales constitutivos de *orto*-alilfenilaminas N-funcionalizadas como bloques primarios de construcción de diversos sistemas heterocíclicos nitrogenados, tarea que desde hace un tiempo atrás se viene desarrollando en el LSO.<sup>39,167-170</sup> Estas aproximaciones sintéticas, podrían constituirse en alternativas valiosas de las ya existentes. En los Esquemas 29 y 30 se ilustran de manera resumida las cinco (5) rutas de síntesis que se utilizaron para intentar acceder a los productos de interés diseñados, cuyos alcances y limitaciones se discutirán en los siguientes apartados de este capítulo.

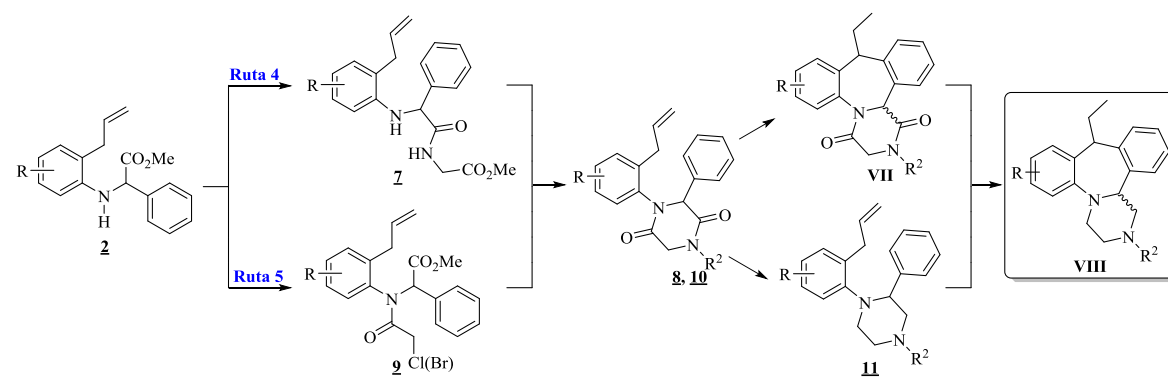
**4.1.1. Síntesis de los precursores estratégicos 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetatos de metilo 2 y 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetamidas 3.** Las rutas de síntesis diseñadas para acceder a los nuevos derivados de la mianserina y la epinastina están basadas en el uso de los 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetatos de metilo 2 y las 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetamidas 3 como precursores apropiados, razón por la cual, en este apartado se hará una breve discusión de su síntesis y caracterización espectroscópica, antes de entrar a describir en detalle cada una de las aproximaciones sintéticas elaboradas a partir de ellos.

**Esquema 29. Rutas de síntesis diseñadas para acceder a los nuevos derivados de la mianserina I y la epinastina VI, basadas en el empleo de las 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetamidas 3**

**3**

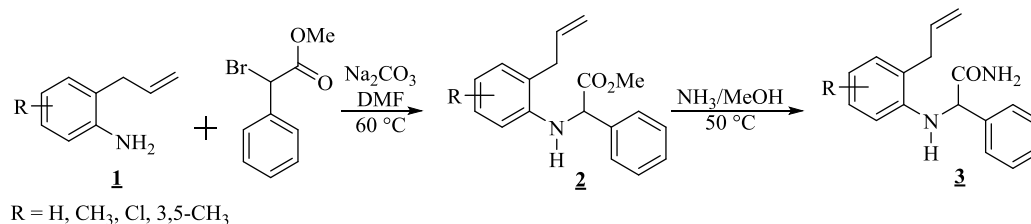


**Esquema 30. Rutas de síntesis diseñadas para acceder a los nuevos derivados de la mianserina VIII a partir de los 2-((2-alilfenil(aril))amino)-2-fenilacetatos de etilo 2**



Los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo **2a-d** se prepararon a través de una reacción de mono N-alquilación, para lo cual se mezclaron cantidades equimolares de las 2-alilanilinas **1a-d** y el  $\alpha$ -bromofenil acetato de metilo en la presencia de carbonato de sodio, y empleando DMF como disolvente de la reacción. Una vez que se consumieron los dos reactivos de partida (control por CCF), los crudos de las reacciones fueron purificados por cromatografía en columna, aislándose, con rendimientos del (77–88%), los correspondientes  $\alpha$ -amino-ésteres **2a-d** (Esquema 31).

**Esquema 31. Síntesis de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo **2** y las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas **3****



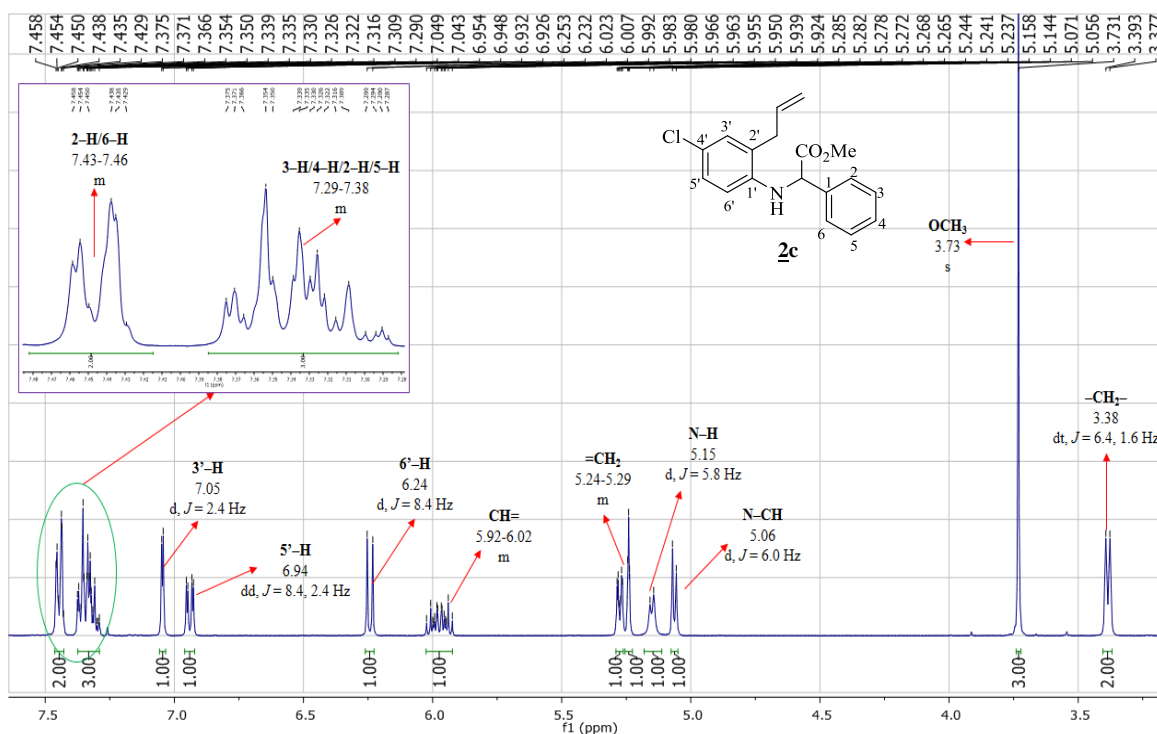
Los productos **2a-d** fueron caracterizados mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural (IR, CG-EM y RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C). La primera evidencia de la formación de los  $\alpha$ -aminoésteres **2a-d** la proporcionaron sus espectros de IR (anexos A.1 y A.5), en los cuales se comprobó, en primera instancia, la desaparición de las dos bandas de absorción correspondientes a la tensión simétrica y asimétrica características del grupo amino primario presente en **1a-d**; y en segunda instancia, la aparición de una banda de absorción aguda y de baja intensidad, en 3382–3406 cm<sup>-1</sup>, asociada a la vibración de tensión de un grupo amino secundario libre (–NH–). Adicionalmente, en la región de 1733–1741 cm<sup>-1</sup> se registró una banda de absorción intensa que es característica de la vibración de tensión de un enlace C=O, con lo cual se corroboró la presencia de la función éster en los compuestos analizados. Adicional a estas dos bandas que fueron determinantes para la identificación de los compuestos, se registraron también las bandas de absorción características del fragmento alilo: una banda de intensidad débil, en 1634–1635 cm<sup>-1</sup>, asociada a la vibración de tensión del enlace C=C, y otra de intensidad media, ubicada entre 918–919 cm<sup>-1</sup>, asociada a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C–H.

En los espectros de masas de **2a–d** (anexos A.2 y A.6), se registran los picos de los iones moleculares, cuyos valores de la relación  $m/z$  coinciden con los pesos de las correspondientes fórmulas condensadas. La generación del ión pico de base de estos compuestos está condicionada por la pérdida de una especie radicalaria de 59 unidades (radical metoxicarbonilo) a partir del ion molecular ( $M^+ - CO_2Me^{\cdot}$ ), a través de una ruptura  $\beta$  con respecto al nitrógeno.

Pero, fue mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN mono- ( $^1H$  (anexo A.3) y  $^{13}C$  (anexos A.4 y A.7)) y bidimensional (COSY  $^1H-^1H$ , HMBC y HSQC), que se realizaron las asignaciones de todos los protones y carbonos que condujeron a la determinación inequívoca de las estructuras esperadas para los compuestos **2a–d**. En la región alifática de los espectros de RMN  $^1H$  de estos compuestos se registran los tres tipos de señales características que son generadas por los protones del fragmento alilo, así: los protones metilénicos del átomo de carbono que está directamente unido al anillo de benceno resuenan como un doblete (d), para los compuestos **2a** y **2d**, y como un doblete de tripletes (dt) para los compuestos **2b,c**, en la región comprendida entre 3.38–3.43 ppm; el protón metínico resuena como doblete de dobletes de tripletes (ddt), o como multiplete (m), en el caso del derivado **2c**, en la región comprendida entre 5.92–6.02 ppm; mientras que los protones olefínicos del metileno terminal (exceptuando los del compuesto **2c**, cuyas señales se solapan y generan un multiplete) producen dos señales independientes con forma de doblete de cuartete (dq), siendo el protón  $H_{cis}$  (con respecto al protón metínico) el que resuena a campo ligeramente más alto (5.23–5.16 ppm), en comparación con su homólogo geminal  $H_{trans}$ , que resuena en 5.26–5.17 ppm. Además de las señales antes mencionadas, en los espectros también se registran las señales asociadas a los protones aromáticos que provienen de las 2-alilanilinas precursoras, cuyas multiplicidades están determinadas por el grado y el patrón de sustitución del anillo de benceno. Sin embargo, fue la aparición de las señales correspondientes a los protones del fragmento 2-fenilacetato de metilo las que permitieron corroborar que la reacción de N-monoalquilación de las 2-alilanilinas había transcurrido satisfactoriamente. De esas señales adicionales, los multipletes que aparecen en el rango de 7.28–7.49 ppm, y que integran para un total de cinco protones, fueron asignados a los

protones del anillo de benceno proveniente del agente alquilante bromofenil acetato de metilo; las señales con forma de singulete ancho (para **2a,d**) o de doblete (para **2b,c**) que se observan en la región de campo medio de los espectros, entre 5.06–5.12 ppm, fueron asignadas al nuevo protón metínico  $\alpha$ ; mientras que el singulete que se encuentra centrado en 3.73 ppm y que integra para tres protones, fue asignado a los protones del grupo metoxilo de la función éster. Como ejemplo representativo, en la Figura 21 se reproduce el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado **2c** con todas las señales de sus protones asignadas. Todos los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos de los compuestos **2a–d** se reportan en la parte experimental.

**Figura 21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo **2c****



Después de que los compuestos **2a–c** quedaron plenamente identificados, éstos fueron convertidos en las amidas **3a–c**, para lo cual se trataron con una solución 7 N de amoníaco en metanol a 50 °C (Esquema 32). Bajo estas condiciones muy suaves de reacción, la función éster de **2a–c** fue transformada eficientemente en la función amida, sin la necesidad de realizar la hidrólisis previa del éster al ácido y después al respectivo cloruro de ácido, como

etapas preliminares para acceder a la amida deseada. Después de haber sido purificados por cromatografía en columna, los productos esperados **3a-c** se aislaron como sólidos blancos con rendimientos del 80–90%.

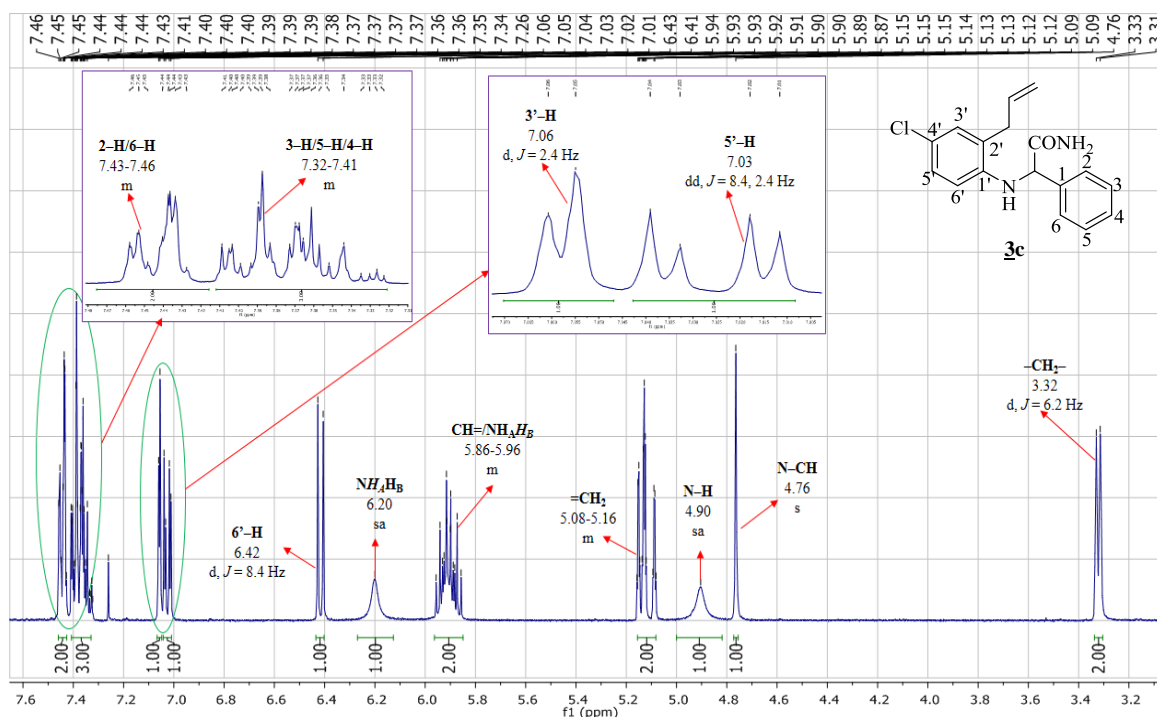
Estos compuestos, al igual que sus precursores, fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales de rutina. Así, al comparar los espectros de IR de las amidas **3a-c** (anexos B.1 y B.5) con los de los ésteres precursores **2a-d**, se constata que en la región comprendida entre 3140–3460  $\text{cm}^{-1}$  aparecieron nuevas bandas de vibración, tanto agudas (características de grupos amino libres), como anchas (características de grupos amino asociados). Estas bandas están asociadas a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace del grupo amino primario de la nueva función amida y a la vibración de tensión del grupo N–H secundario, y son difíciles de distinguir, de ahí que no puedan ser asignadas a alguno de los dos grupos amino (primario o secundario) en particular. En la zona de 1676–1685  $\text{cm}^{-1}$  se registra una banda de absorción intensa correspondiente a la tensión C=O del carbonilo amídico, mientras que en el intervalo de 1585–1602  $\text{cm}^{-1}$  aparece otra banda de intensidad media, equivalente a aproximadamente un tercio de la intensidad de la banda de la vibración de tensión del C=O, la cual se presume que está asociada a la vibración de flexión del enlace N–H de la función amida. La banda de vibración de flexión característica del enlace C=C alílico, al ser de muy baja intensidad, se solapa con las bandas de vibración de flexión del C=O y/o de flexión del N–H, y no es factible diferenciarla; en cambio, sí es posible asignar la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C–H alílico, la cual se registra en 927–921  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de masas de **3a-c** (anexos B.2 y B.6) también dan cuenta de sus estructuras, ya que registran los picos de los iones moleculares de baja intensidad, cuyas unidades de la relación  $m/z$  coinciden con los pesos de las fórmulas condensadas (ver parte experimental). La generación del ión pico de base de estos compuestos es análoga a la de los aminoésteres precursores **2a-c**, siendo nuevamente el resultado de una ruptura  $\beta$  con respecto al nitrógeno de la anilina, que en este caso involucra la pérdida de un radical aminocarbonilo.

El análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (anexos B.3, B.4 y B.7) y bidimensionales permitió la plena identificación de las estructuras esperadas para los compuestos **3a-c**. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de estos tres compuestos son muy similares a los de sus aminoésteres precursores. Nuevamente, se registran las señales generadas por los protones del fragmento alilo, encontrándose una diferencia significativa únicamente para las señales generadas por los protones  $=\text{CH}_2$ , las cuales ahora se registran como un multiplete (m) a campo más alto (5.03–5.16 ppm); las señales generadas por los protones del anillo de benceno del fragmento carboxamida también se registraron sin que hubiesen experimentado un cambio notable en sus desplazamientos químicos, mientras que las señales de los protones del anillo de benceno de la anilina sí experimentaron leves desplazamientos hacia campo más bajo. Sin embargo, es la ausencia de la señal (singulete) de los protones del grupo metoxilo, y en su lugar, la aparición de dos singuletes anchos, uno en el rango de 6.20–6.51 ppm y el otro entre 5.86–6.08 ppm, que fueron asignados a los dos protones amídicos, lo que verdaderamente diferencia a los espectros de los aminoésteres **2a-c** de los de las amidas **3a-c** (ver parte experimental). Adicionalmente, en los espectros de **3a-c** la señal del protón metínico N–CH está ahora desplazada hacia campo más alto, posiblemente como resultado del menor efecto electroattractor que ejerce la función amida, en comparación con el de la función éster. Como ejemplo representativo, en la Figura 22 se reproduce el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida **3c** con las asignaciones de todos sus protones.

El análisis de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC y HMBC permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos de las amidas **3a-c** (ver parte experimental), reconfirmándose así su identidad.

Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida **3c**



**4.1.2. Evaluación de las aproximaciones sintéticas basadas en el uso de las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas **3a-c** como productos de partida (Rutas 1, 2 y 3).** Con los  $\alpha$ -aminoésteres **2a-d** y las  $\alpha$ -aminoamidas **3a-c**, que se definieron como los precursores estratégicos de las rutas de síntesis diseñadas, en las manos, se procedió a evaluar la viabilidad de cada una de las mismas.

En la primera aproximación sintética (ruta 1), se planteó como tarea inicial la construcción del núcleo tricíclico de la 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamida **4**, para luego, a partir de esta horma molecular, establecer condiciones de reacción apropiadas que conduzcan a los derivados tetracíclicos análogos de los fármacos mianserina y epinastina. Para llevar a cabo este cometido, se evaluó la ciclación electrofílica intramolecular de los compuestos **3**, en cabeza de la 2-((2-alilfenil)amino)-2-fenilacetamida **3a** que fue seleccionada como el compuesto modelo. Con el fin de establecer las condiciones óptimas de esta reacción, se evaluaron diferentes ácidos (ácido sulfúrico, perclórico, polifosfórico,

metanosulfónico, y trifluorometanosulfónico), diferentes relaciones amida/ácido (desde 1/1 hasta 1/4 p/v), diferentes tiempos (5–45 minutos) y diferentes temperaturas de reacción (95–120 °C).

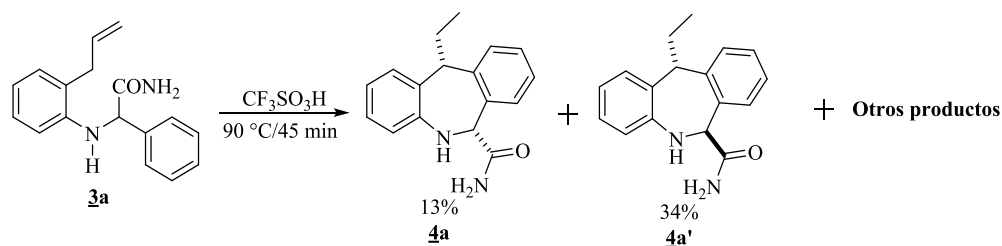
Cuando el compuesto **3a** se intentó ciclar con los ácidos metanosulfónico y PPA, los controles periódicos del avance de la reacción por CCF revelaron la formación de múltiples productos de descomposición, lo que dificultó la separación individual y, por ende, la caracterización de los productos formados. Contrario a lo observado en los casos anteriores, los controles por CCF del progreso de la reacción de ciclación promovida con los ácidos sulfúrico, perclórico y tríflico revelaron la formación de dos productos principales, cuyas manchas (contornos) estaban muy bien diferenciadas y ambas ubicadas por debajo de la mancha de referencia del producto de partida. Posteriormente, mediante el análisis riguroso de los espectros de RMN <sup>1</sup>H se determinó que los dos productos principales correspondían a las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamidas diastereómeras (*cis* y *trans*) **4a** y **4a'**. Del análisis de los crudos de las reacciones por RMN también fue posible determinar la formación, aunque en cantidades mucho más pequeñas, del producto de la isomerización del fragmento alílico y del dihidroindol, este último como resultado de la ciclación de tipo 5-*exo-trig* del fragmento alilo sobre el átomo de nitrógeno. En todos los ensayos (independientemente de la variación de las condiciones de reacción) se observó, además, la formación de otros productos minoritarios y de cantidades considerables de productos de descomposición, que no fue posible aislar y caracterizar.

A pesar de que con los ácidos sulfúrico y perclórico se obtenían crudos de reacción con un perfil cromatográfico muy similar al de los obtenidos con el ácido trifluorometanosulfónico, con los dos primeros los rendimientos de la reacción eran considerablemente menores debido, posiblemente, a que paralelamente a la ciclación deseada también tuvieron lugar otras reacciones competitivas como la sulfonación de los anillos aromáticos (en el caso del ácido sulfúrico) y/o de procesos de resinificación, que produjeron productos polares que al ser tratados con la solución de carbonato de sodio pudieron haber quedado como sales en la fase acuosa que se desechó, o bien como resinas insolubles en los solventes orgánicos habituales

que se utilizaron para las extracciones (acetato de etilo, éter etílico y cloroformo); esto ocasionó que buena parte de la masa de reacción se perdiera durante el proceso de neutralización y posterior extracción de los productos de la reacción. En las reacciones de ciclación promovidas con el ácido sulfúrico también se determinó que la pérdida de la masa de reacción durante el proceso de extracción dependía de la cantidad de ácido empleada; así, cuando se empleó una relación 1/4 amida/ácido, se recuperó únicamente el 33% de la masa inicial, mientras que con la relación 1/1, se recuperó la totalidad de la masa de reacción, sólo que en este caso únicamente ocurrió la isomerización del doble enlace del fragmento alilo de la amida de partida, en vez del proceso de ciclación deseado.

Después de un número considerable de ensayos en los que se probaron diferentes condiciones de reacción, se estableció que la ciclación promovida con el ácido trifluorometanosulfónico, a una temperatura de 90 °C y un tiempo de reacción de 45 min, eran las condiciones que ofrecían los mejores resultados, aunque con un rendimiento moderado del 47% de los productos diastereómeros de ciclación esperados **4aa'** (Esquema 32). Es pertinente destacar que, a pesar de que el rendimiento de la reacción fue aceptable, la purificación por cromatografía en columna de las  $\alpha$ -aminoacetamidas cíclicas diastereómeras formadas **4a** (producto minoritario) y **4a'** (producto mayoritario) fue muy dispendiosa, y se requirieron varias repurificaciones para obtener los isómeros individuales en cantidades suficientes y con la pureza necesaria para realizar su identificación inequívoca y para garantizar el abordaje de las etapas posteriores de la ruta de síntesis diseñada.

**Esquema 32. Ciclación electrofílica intramolecular de la 2-((2-*alil*fenil)amino)-2-fenilacetamida **3a** promovida con el ácido tríflico**

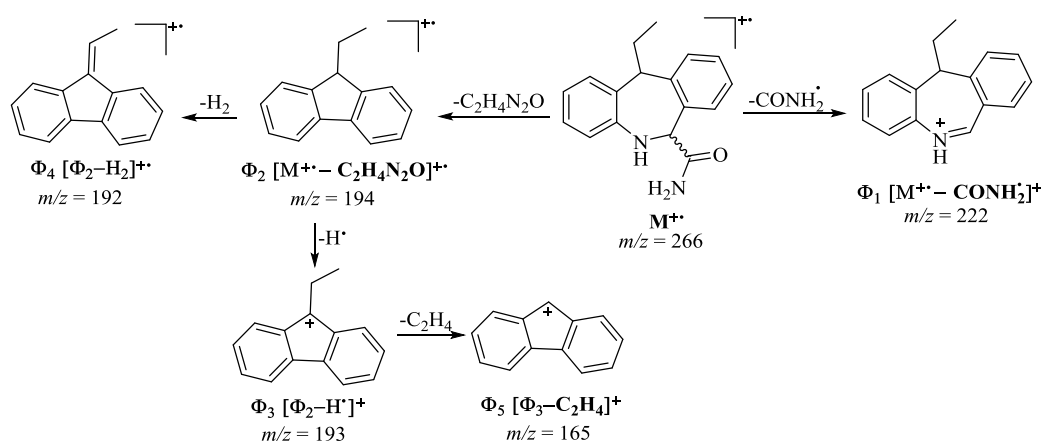


Los dos compuestos mayoritarios aislados **4a** y **4a'** fueron analizados inicialmente por espectroscopia de infrarrojo y por CG-EM. Al analizar detalladamente los espectros de IR de estos dos compuestos (anexos C.1 y C.5) y compararlos con el de su precursor **3a**, se evidencia que la diferencia más notable entre ellos radica en la disminución significativa que se dio en la intensidad de la banda de absorción que en el espectro del precursor se había asignado a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del alilo, lo cual puede representar un primer indicativo de que este enlace desapareció como consecuencia del cambio de hibridación del carbono C<sub>sp2</sub> a un carbono C<sub>sp3</sub> durante el proceso de alquilación intramolecular; en consecuencia, se puede inferir, preliminarmente, que los compuestos analizados corresponden a los productos de ciclación esperados. Como era de esperar, en estos espectros también se aprecian las bandas de vibración asociadas al grupo C=O (en 1700 cm<sup>-1</sup> para **4a**, y en 1649 cm<sup>-1</sup> para **4a'**), y las múltiples bandas de absorción en la región comprendida entre 3450–3155 cm<sup>-1</sup> relacionadas con las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica de las formas libres y asociadas de los grupos amino primario de la función amida y secundario de la anilina. Que en el espectro del isómero **4a'** las bandas de las vibraciones de tensión de los enlace C=O y N-H (para este último grupo se registran dos bandas anchas en 3357 y 3184 cm<sup>-1</sup>) estén desplazadas hacia menores frecuencias, puede significar que estos dos grupos están asociados a través de un puente de hidrógeno intramolecular.

En los espectros de masas por impacto electrónico de los diastereómeros **4a** y **4a'** (anexos C.2 y C.6) se registran los mismos iones moleculares con una relación *m/z* de 266 que coincide con los pesos de las fórmulas condensadas de las dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamidas esperadas; estos iones moleculares presentan patrones de fragmentación idénticos e intensidades de los iones fragmentos con diferencias poco significativas entre ellas (ver parte experimental). Como se propone en el Esquema 33, la fragmentación principal de los iones moleculares de estos compuestos, al igual que la del ión molecular del precursor, está determinada por una ruptura β (con respecto al nitrógeno de la anilina) que involucra la pérdida de 44 unidades representadas por el radical aminocarbonilo (CONH<sub>2</sub>), y que condiciona la formación de los respectivos iones pico de base Φ<sub>1</sub> con una relación *m/z* de 222. Por otro canal de fragmentación que involucra esta vez una ruptura simultanea α, β,

los iones moleculares pierden una molécula de 2-iminoacetamida y generan el catión radical 9-etilfluorenilio  $\Phi_2$ , el cual, a su vez, experimenta tanto la pérdida de un átomo de hidrógeno para dar origen al catión  $\Phi_3$ , como de una molécula de hidrógeno para generar el catión-radical etilidenfluorenilio  $\Phi_4$ . En una fragmentación posterior, el catión etilfluorenilio  $\Phi_3$  decae por la pérdida de una molécula de etileno y da origen al catión fluorenilio  $\Phi_5$ .

**Esquema 33. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina-6-carboxamidas diastereómeras 4a y 4a'**

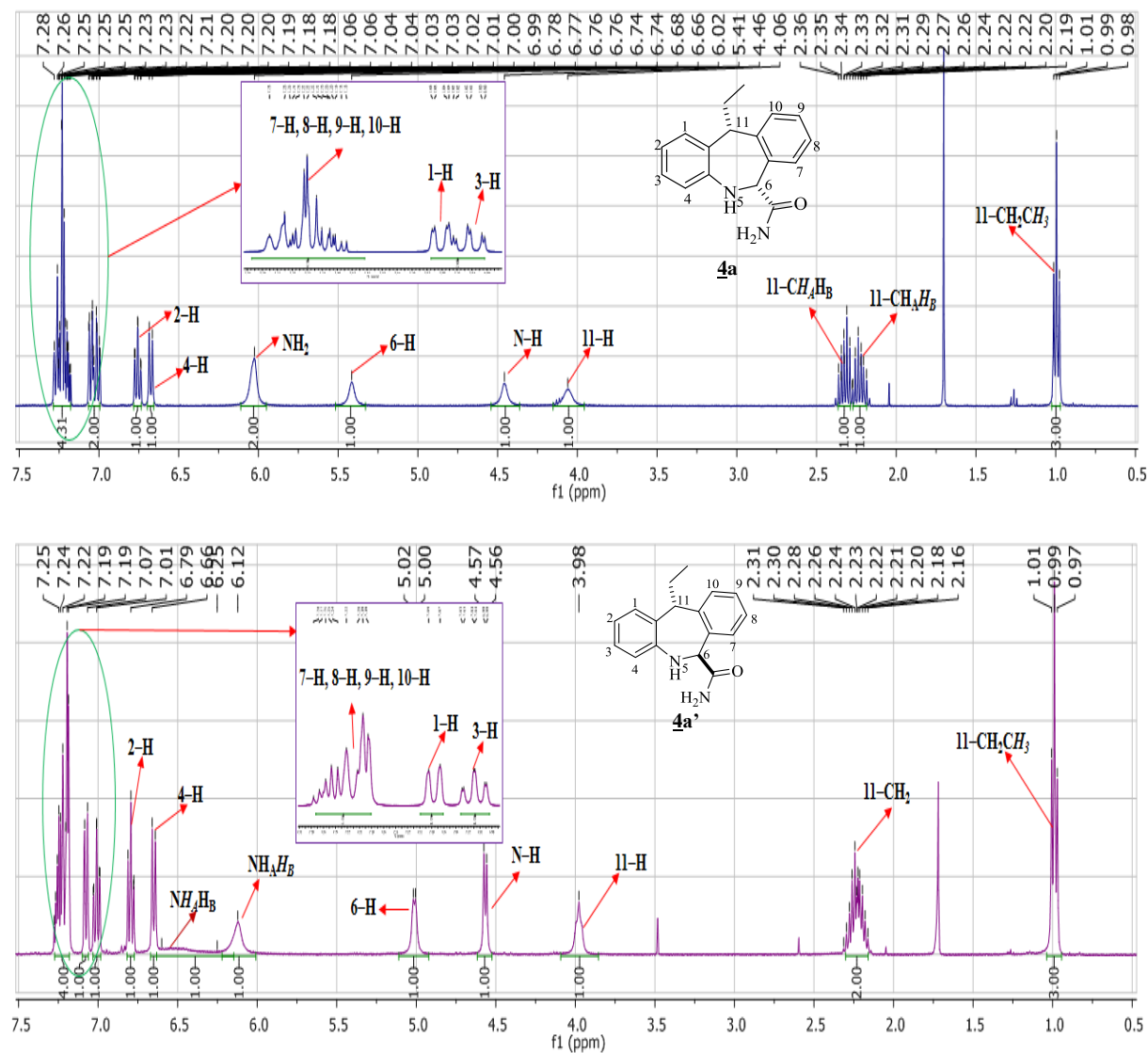


El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexo C.3 y C.7), proporcionó las masas exactas y permitió determinar las fórmulas condensadas de los iones moleculares de 4a y 4a'.

Si bien los espectros de IR y MS aportaron información valiosa sobre la supuesta identidad de los dos productos aislados, ésta no fue suficiente para determinarla de manera concluyente y menos aún para juzgar sobre la estereoquímica de los dos diastereómeros; por eso se acudió al análisis por resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13 (anexos C.4 y C.8), así como a los experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ( $^1H$ - $^1H$  COSY y NOESY) y de correlación heteronuclear (HMBC y HSQC). Al analizar los espectros de RMN  $^1H$  de los dos diastereómeros aislados, se constata que en ellos ya no aparecen las señales que generaban los protones del fragmento alílico, pero sí se observan, en la región de campo alto, un triplete (t) y uno o dos multipletes (m), que son señales características de un grupo etilo;

la presencia de estas señales, sumado al hecho de que las señales de la zona aromática integran para ocho (8) protones, son las mejores evidencias que confirman la formación del anillo central azepínico. Para los dos diastereómeros, el triplete (t) generado por los protones metílicos del fragmento etilo en C-11 se encuentra centrado en 0.99 ppm. En el espectro del diastereómero **4a'**, los protones metilénicos diastereotópicos del fragmento etilo (11-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) generan un único multiplete entre 2.16–2.31 ppm, mientras que en el de su homólogo **4a**, cada uno se desdobra generando su correspondiente multiplete, entre 2.27–2.37 ppm y 2.19–2.26 ppm, respectivamente. La señal del protón metínico 11-H del isómero **4a** se registra como un singulete ancho centrado en 4.06 ppm, mientras que para el isómero **4a'**, dicho protón resuena como un triplete, centrado en 3.98 ppm y con una constante de acoplamiento de 7.3 Hz. La señal del protón metínico 6-H se registra como un singulete ancho centrado en 5.41 ppm, para **4a**, y como un doblete, centrado en 5.01 ppm y con una constante de acoplamiento de 5.8 Hz, para **4a'**. Por último, el singulete ancho que se registra en la zona de campo bajo (6.02 ppm) del espectro de **4a**, y de dos singuletes anchos centrados en 6.43 y 6.12 ppm del espectro de **4a'**, confirman que la función carboxamida no sufrió ninguna alteración (hidrólisis, por ejemplo) durante el proceso de ciclación. Las señales que generan los protones del grupo amino secundario es otro rasgo distintivo de estos isómeros, ya que en el espectro de **4a** ese protón se registra como un singulete ancho en 4.46 ppm, mientras que en **4a'** se desdobra con el protón 6-H y genera, en 4.57 ppm, un doblete con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz. A modo de comparación, en la Figura 23 se reproducen los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamidas diastereómeras **4a** y **4a'** con las asignaciones de todos sus protones.

Figura 23. Comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las dibenzo[*b,e*]azepinas diastereómeras **4a** y **4a'**

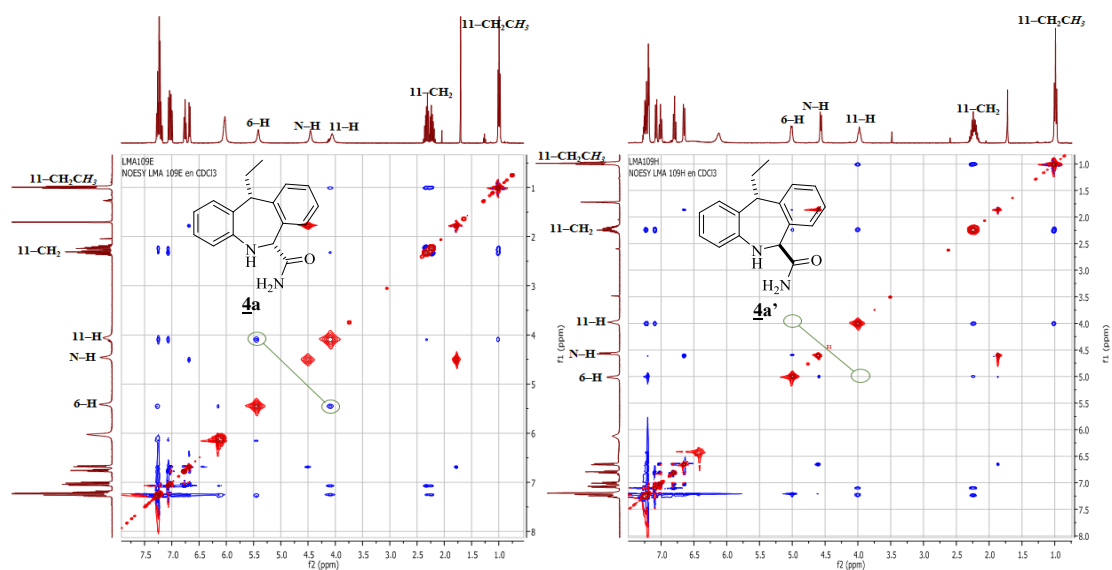


Una característica de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de estos compuestos (anexos C.4 y C.8), es que algunas de las señales de los carbonos no se registran (ver parte experimental), o sus intensidades son muy bajas, razón por la cual, infortunadamente, no fue posible asignarlos, ni siquiera indirectamente a partir de los espectros bidimensionales de HSQC y HMBC, en los que tampoco se registran los contornos asociados a ellos (picos de correlación). Sin embargo, a partir de estos espectros es posible inferir la presencia del fragmento etilo en C-

11, y por ende, certificar la formación del anillo dibenzoazepínico. Así, aunque la señal del carbono terciario 11-C no se registra para ninguno de los dos diastereómeros, en el caso del diastereómero **4a** sí se registran las señales de los carbonos metilénico y metílico del fragmento etilo en 25.0 ppm y 13.1 ppm, respectivamente, mientras que para el isómero **4a'** sólo se observa la señal del carbono metílico a 12.8 ppm. Para ambos isómeros también fue posible asignar la señal de muy baja intensidad del carbono terciario 6-C, la cual aparece en 62.2 ppm en el espectro de **4a**, mientras que dicha señal para el isómero **4a'** se registra en 63.5 ppm. Las señales de los carbonilos amídicos se observan a desplazamientos químicos similares, a 174.5 ppm (para **4a**), y a 175.4 ppm (para **4a'**), respectivamente. Ahora bien, la existencia de los carbonos C-11 y 11-CH<sub>2</sub>- (en el caso de **4a'**), aunque estén ocultos, se revela fácilmente por el pico de correlación que se observa en el espectro de HMBC, entre la señal del carbono 10a-C (142.8 ppm, para **4a**, y 142.7 ppm, para **4a'**) y los multipletes (entre 2.16–2.37 ppm) generados por los protones metilénicos del fragmento etilo; esta correlación a tres enlaces sólo es posible si el carbono C-11 está simultáneamente conectado al carbono cuaternario 10a-C y al carbono metilénico del fragmento etilo.

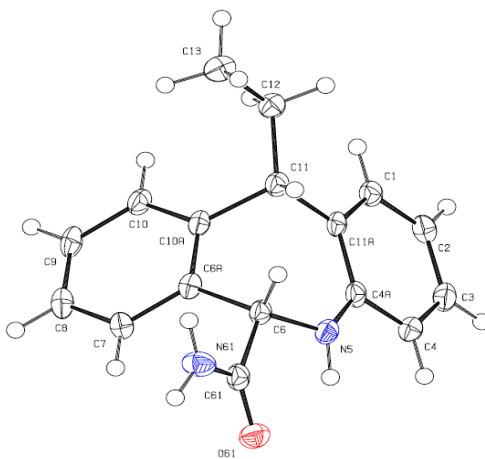
Finalmente, con el fin de establecer la estereoquímica de las nuevas dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamidas aisladas, se realizaron experimentos NOESY a cada una de ellas (Figura 24). Como se puede apreciar, en el espectro NOESY del compuesto **4a** se registra una correlación entre las señales de los protones metínicos 6-H y 11-H (círculo verde), por lo que se puede inferir que dichos protones se encuentran dispuestos sobre el mismo lado del plano del anillo azepínico (disposición *cis*-axial-axial), mientras que en el espectro de **4a'** esta correlación (los círculos verdes indican los lugares donde deberían aparecer los contornos) no se observa, por lo que se puede inferir que estos protones se encuentran en lados opuestos del anillo central dihidroazepínico, es decir, en una disposición *trans* entre sí (posiblemente *trans*-ecuatorial-axial). Con base en estas observaciones, el isómero minoritario **4a** se designó como *cis*-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamida, y como *trans*-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamida, el isómero mayoritario **4a'**.

Figura 24. Comparación de los espectros NOESY de las *cis*-/*trans*-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-carboxamidas **4a** y **4a'**



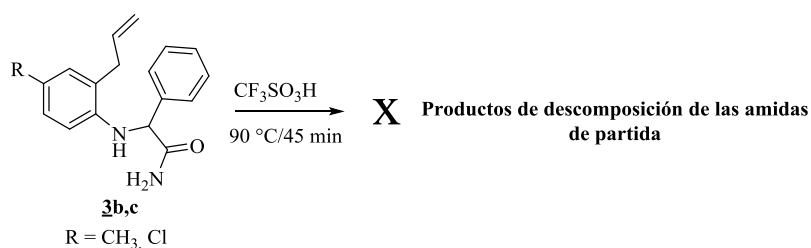
La estereoquímica *cis* (respecto de los dos hidrógenos enantiotópicos) del isómero minoritario **4a** quedó completamente establecida mediante su resolución por difracción de rayos X de monocristal (Figura 25), que además, permitió determinar que el anillo central azepínico en esta estructura adopta una conformación intermedia entre las formas de bote y bote retorcido, y que los sustituyentes en C-6 (CONH<sub>2</sub>) y C-11 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) comparten la misma orientación cuasi-ecuatorial.<sup>171</sup>

Figura 25. Diagrama ORTEP de la *cis*-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamida **4a**



Para evaluar el carácter general de la reacción de alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, las otras dos  $\alpha$ -aminoacetamidas **3b** y **3c** también se intentaron ciclar utilizando las condiciones optimizadas para la ciclación de la  $\alpha$ -aminoacetamida modelo **3a**, pero, infortunadamente, con estas condiciones de reacción sólo se observó la formación de mezclas muy complejas de productos de descomposición (Esquema 34). Los crudos de estas reacciones se sometieron a purificación por cromatografía en columna, pero, aunque se aislaron varias fracciones que fueron analizadas por RMN, tampoco se obtuvo información relevante que permitiera establecer la estructura de alguno de los productos formados.

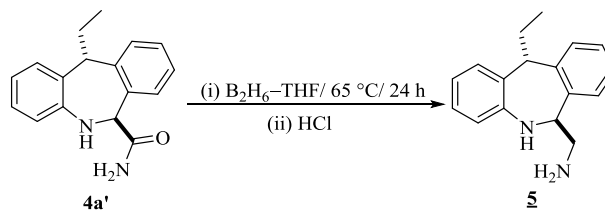
**Esquema 34. Intentos fallidos de la ciclación intramolecular de las  $\alpha$ -aminoacetamidas **3b,c****



A la luz de estos resultados fallidos, y teniendo en consideración que era poco viable en términos de tiempo y de costos volver a establecer condiciones particulares para cada una de las  $\alpha$ -aminoacetamidas sintetizadas, se decidió explorar la siguiente etapa de la ruta de síntesis diseñada con el par de acetamidas tricíclicas **4aa'**. La idea era encontrar condiciones apropiadas para transformar el fragmento acetamídico en una amina primaria alifática, y a partir de ella realizar su diversificación con dibromoetano, y con diferentes aldehídos y/o ortoésteres.

Con esta idea en la mente, se procedió a preparar la diamina **5**, reduciendo el isómero mayoritario **4a'** con diborano en THF, siguiendo protocolos reportados en la literatura<sup>172,173</sup> (Esquema 35). Después del debido proceso de purificación por cromatografía en columna del crudo de la reacción, la diamina **5** se aisló como una pasta roja y con un rendimiento del 70%.

### Esquema 35. Preparación de la diamina **5**

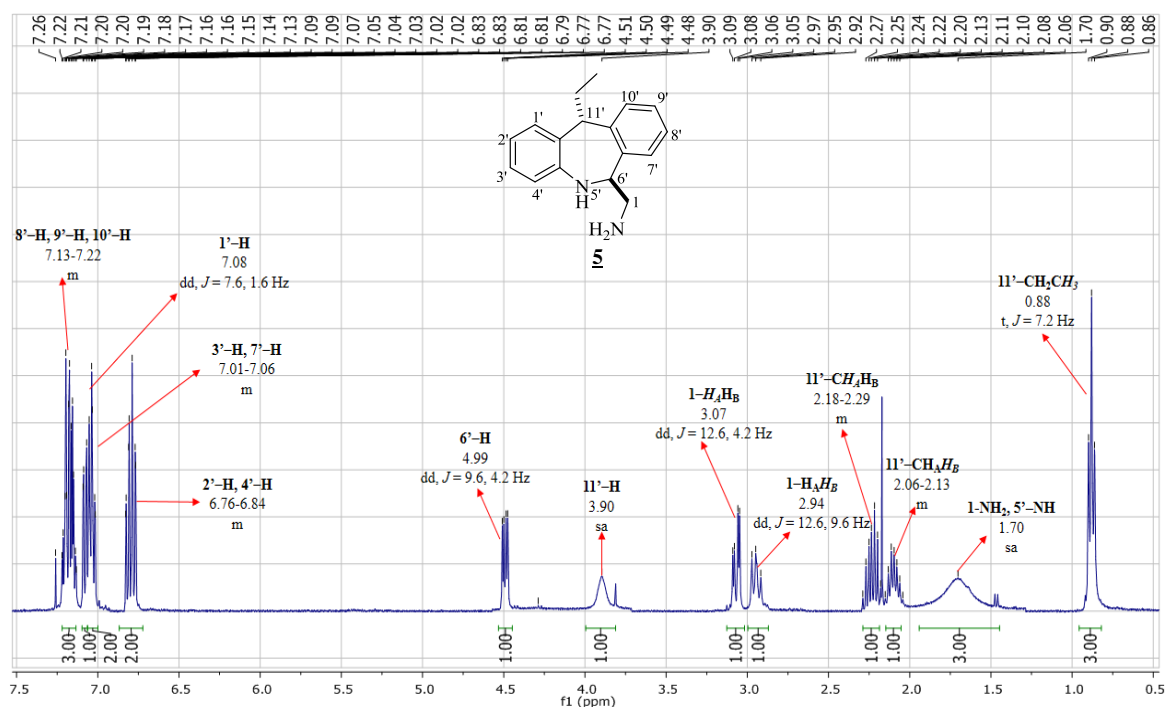


La formación de **5** preliminarmente se corroboró por la desaparición de la banda de vibración de tensión del enlace C=O en su espectro de IR, y por la presencia, en 3305 y 3250  $cm^{-1}$ , de dos bandas de absorción anchas de medianas intensidades, que fueron asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces de los grupos amino primario y secundario presentes en la estructura.

En su espectro de masas por impacto electrónico se registra el pico del ión molecular de baja intensidad, que coincide con el peso de su fórmula condensada, y que presenta exactamente el mismo patrón de fragmentación del ión molecular de su progenitor **4a'** (ver Esquema 33), sólo que en este caso el ión pico de base  $\Phi_1$  con una relación  $m/z$  de 222, y el catión radical 9-etilfluorenilio  $\Phi_2$  se originan por la pérdida del radical metilamina y de una molécula de 2-iminoetan-1-amina, respectivamente.

En la zona alifática del espectro de RMN  $^1H$  de **5** (Figura 26), además de las señales generadas por los protones azepínicos y del fragmento etilo en C-11, se registran las dos señales de los protones diastereotópicos 1- $H_AH_B$  del metileno recién formado. Estas señales aparecen en 2.94 ppm (protón  $H_B$ ) y en 3.07 ppm (protón  $H_A$ ), como dobletes de dobletes con una constante de acoplamiento geminal de 12.6 Hz y otra vecinal con el protón 6'-H de 9.6 y 4.2 Hz, respectivamente. Adicionalmente, en 1.70 ppm se registra un singulete ancho que integra para tres protones, el cual fue asignado a los protones de los grupos amino primario y secundario.

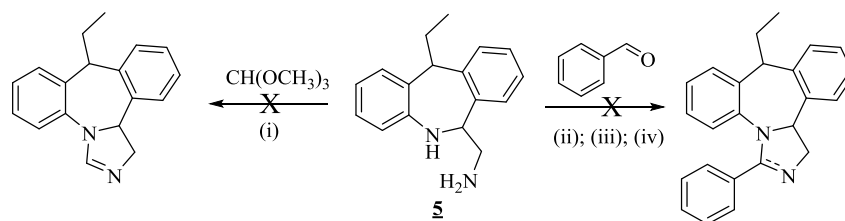
**Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la *trans*-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il-metanamina **5****



La formación de la diamina **5** quedó definitivamente confirmada con el análisis de su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , en el que se registra una nueva señal para un carbono metilénico, en 47.7 ppm, y en cambio no se registra la señal del carbonilo amídico.

Con el fin de acceder a los nuevos análogos estructurales de la mianserina, se intentó construir el anillo de piperazina sobre el preexistente núcleo tricíclico de la diamina **5**, para lo cual ésta fue tratada con dibromoetano bajo diversas condiciones de reacción: temperaturas que variaron desde la del ambiente hasta la del reflujo de los disolventes evaluados (THF, DMF, acetonitrilo y del mismo dibromoetano), y dos catalizadores básicos (carbonatos de potasio y de cesio). Infortunadamente, todos los intentos por obtener el producto deseado fueron infructuosos. Asimismo, con el fin de construir el anillo de imidazolidina sobre el preexistente núcleo tricíclico de la diamina **5**, se intentó llevar a cabo la ciclocondensación de esta con el benzaldehído y el ortoformiato, pero bajo las diferentes condiciones de reacción evaluadas, que se presentan en el Esquema 36, la diamina de partida se descomponía.

**Esquema 36. Intentos de ciclocondensación de la diamina **5** para acceder a nuevos análogos de la epinastina**



**Condiciones de reacción evaluadas:** (i) APTS (cat), MeOH, 90 °C; (ii) EtOH, reflujo, APTS(cat); (iii) 130 °C, agitación, sin disolvente; (iv) DMF, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, t.a. - 120 °C

Ante la imposibilidad de obtener los productos finales tetracíclicos deseados **I** y **VI** (ver Esquema 29) por la aproximación sintética recién descrita, se optó por la evaluación de la segunda y tercera aproximaciones diseñadas (rutas 2 y 3), tratando nuevamente de explotar el potencial sintético de las 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetamidas **3**.

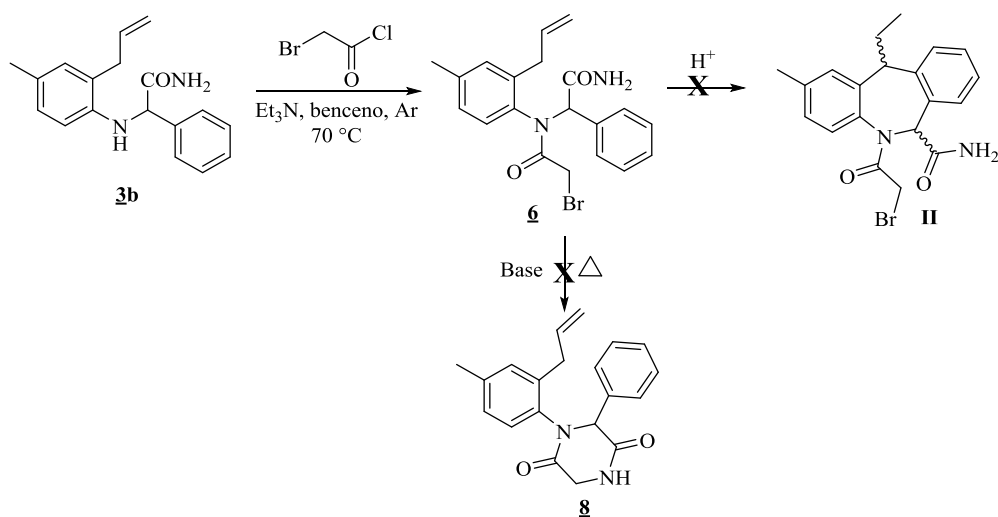
En la segunda aproximación, inicialmente se realizó la N-acilación de **3b** con el cloruro de bromoacetilo, esto con el fin de sustituir el nitrógeno de la anilina con un sustituyente apropiado que ayudase a evitar reacciones colaterales en la posterior ciclación de Friedel-Crafts, como la de formación del dihidroindol, y al mismo tiempo propiciase la formación de un anillo de piperazindiona. En las condiciones de reacción empleadas (Esquema 37), el producto de N-bromoacetilación **6** se obtuvo con un rendimiento del 82%, y después de su purificación por cromatografía de columna fue caracterizado por las diferentes técnicas espectroscópicas (ver parte experimental).

A continuación, se procedió a evaluar la reacción de ciclación de **6** con miras a acceder a la 5-(2-bromoacetil)-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina-6-carboxamida **II**. Como agentes de ciclación nuevamente se examinaron los ácidos sulfúrico y trifluorometanosulfónico, con los cuales se habían obtenido resultados aceptables para la ciclación de **3a**; se probaron también diferentes relaciones amida/ácido (desde 1/1 hasta 1/4 p/v), diferentes tiempos (5-30 minutos) y diferentes temperaturas de reacción (100-120 °C), pero, en contravía de lo esperado, en todos los casos se observó la formación de un extenso

número de productos y la pérdida de una parte significativa de la masa de reacción durante los procesos de neutralización y posterior extracción de la fase orgánica con acetato de etilo.

De otra parte, aprovechando la presencia simultánea del átomo de bromo y del grupo amídico no sustituido dentro de la misma estructura de **6**, se intentó promover la sustitución nucleofílica intramolecular que resultase en la formación del anillo de piperazindiona; para ello, se usaron condiciones básicas (carbonato de sodio en DMF y/o hidróxido de potasio en EtOH), o simplemente se calentó la masa de reacción en DMF hasta 150 °C por calentamiento convencional y/o por microondas. En las condiciones de reacción utilizadas, lamentablemente, lo único que se observó fue la descomposición de **6**.

**Esquema 37. Segunda aproximación sintética diseñada para acceder a los nuevos derivados de la mianserina**



Finalmente, en un último intento por acceder a los análogos estructurales de la epinastina **VI** (ruta 3) empleando las amidas **3** como precursores estratégicos, se estudió la reducción de la amida modelo **3c** con hidruro de litio y aluminio (LAH, de su nombre en inglés). En un primer ensayo, la reducción se realizó en las condiciones habituales que describen muchos trabajos reportados en la literatura<sup>174-176</sup> es decir, adicionando, gota a gota y a  $0^\circ\text{C}$ , la solución saturada de **3c** en THF sobre un exceso de LAH suspendido en THF anhidro recién destilado, y luego permitiendo que lentamente se alcance la temperatura del ambiente, para después

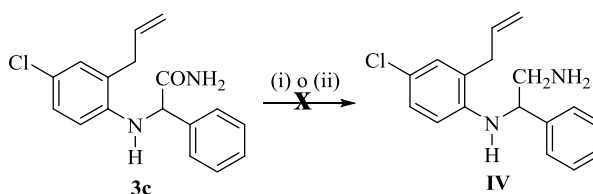
terminar agitando la mezcla de reacción a reflujo (Esquema 38). El monitoreo periódico por CCF del avance de la reacción reveló el consumo parcial de la amida de partida y la concomitante formación de un extenso número de productos, razón por la cual, esta metodología también se descartó.

Estos resultados no son del todo inesperados, pues al analizar con más detalle la información contenida en los trabajos consultados se encontraron muchas notas aclaratorias sobre el hecho de que la reducción de amidas a sus correspondientes aminas, empleando LAH como agente de reducción, presenta serias limitaciones, y que, paralelamente al proceso de reducción propiamente dicho, suelen ocurrir otras reacciones colaterales, tales como la ruptura del enlace C–N, la formación de nitrilos como resultado de una reducción parcial, y la formación de complejos insolubles, entre otras tantas especies detectadas.<sup>174,177,178</sup> Adicionalmente, en el caso de la reducción de amidas primarias con LAH que suelen requerir calentamiento y el uso de un exceso molar considerable del agente reductor para compensar las pérdidas de éste como resultado de la presencia de los dos protones ácidos, las reacciones colaterales se ven aún más favorecidas.<sup>174,178</sup> En el caso particular de la amida modelo **3c**, existe también la probabilidad de que el fragmento alilo haya sido afectado, especialmente por un proceso de isomerización.

Para obviar estos inconvenientes, las amidas a reducir muchas veces son modificadas o activadas mediante el tratamiento con ácidos de Lewis como el oxiclورو de fósforo,<sup>179</sup> el anhídrido triflórico<sup>177</sup> y el cloro trimetilsilano,<sup>180</sup> con lo cual es posible efectuar la reducción bajo condiciones de reacción mucho más suaves. Estas consideraciones fueron las que se tuvieron en cuenta en el segundo intento de reducción de **3c**, siguiendo, en este caso, la metodología de Ravinder y colaboradores,<sup>180</sup> la cual consiste en tratar la amida a reducir con cloro trimetilsilano para activar el carbonilo amídico, de tal suerte que al potenciarse su electrofilia facilite la adición de los iones hidruro provenientes del hidruro de litio y aluminio. Nuevamente, bajo estas condiciones de reacción, tampoco se consiguió el resultado deseado, y después de haberse interrumpido la reacción y llevado a cabo el tratamiento recomendado

de la mezcla de reacción, se recuperó la amida de partida sin modificación alguna (Esquema 38).

**Esquema 38. Intentos de reducción de la  $\alpha$ -aminoacetamida **3c** empleando hidruro de litio y aluminio como agente reductor**



**Condiciones evaluadas:** (i)  $\text{LiAlH}_4$  (1.5 eq), THF, reflujo; (ii) (a)  $\text{TMSCl}$  (1.2 eq),  $0^\circ\text{C}$ , DCM y luego (b)  $\text{LiAlH}_4$  (1.5 eq) adicionado gota a gota en THF,  $0\text{-}50^\circ\text{C}$

Aunque existen muchos otros procedimientos descritos en la literatura para llevar a cabo la reducción de amidas primarias a aminas,<sup>178, 181,182</sup> basados en el empleo de complejos de diborano (muchas veces formados *in situ* mediante la mezcla de diversos aditivos con borohidruros metálicos), o de catalizadores metálicos para efectuar reducciones catalíticas, éstos carecían de utilidad práctica para la reducción de la  $\alpha$ -aminoacetamida seleccionada **3c** debido a la presencia del doble enlace del fragmento alilo, el cual, como es conocido, también puede ser reducido con estos agentes de reducción. Así las cosas, es decir, ante la imposibilidad de obtener diaminas del tipo **IV**, este tercer enfoque sintético evaluado también fue descartado por no representar una verdadera alternativa para acceder a las baterías de los nuevos compuestos tipo **I** y **VI**.

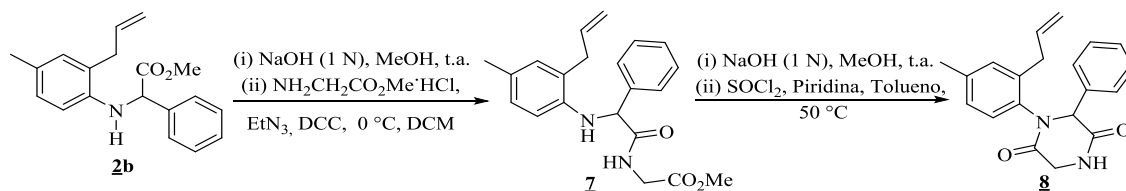
**4.1.3. Evaluación del cuarto enfoque sintético diseñado para acceder a los nuevos derivados de la mianserina basado en el uso de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo **2** como productos de partida (Rutas 4 y 5).** A la luz de los resultados negativos obtenidos durante la validación de las rutas de síntesis anteriormente analizadas (rutas 1, 2 y 3), y tomando en consideración las dificultades que se presentaron cuando se intentó realizar la ciclación de las amidas **3**, se decidió probar, entonces, la viabilidad de las rutas 4 y 5, en las cuales se plasmó la idea de construir, en primera instancia, el anillo de la piperazina (en sus formas de mono- y dilactama), y dejar la ciclación electrofílica intramolecular de

Friedel–Crafts para la etapa final de la síntesis de los análogos de la mianserina **VIII** (ver Esquema 30).

Para obtener precursores apropiados que facilitarían la construcción del anillo de la piperazina en su forma de monolactama, inicialmente se evaluó la reactividad de los aminoésteres **2** frente a los agentes alquilantes dibromoetano, N–bromoetilftalimida y bromo hidrato de bromoetilamina en diferentes condiciones de reacción, encontrándose que con ninguno de estos agentes alquilantes se obtenía el producto de N–alquilación deseado, con lo cual se clausuró automáticamente el camino previsto hacia el núcleo de la piperazinona.

A continuación, para construir el anillo de la piperazina en su forma de dilactama (2,5–dicetopiperazina) se implementaron dos secuencias de reacciones, la primera de las cuales se presenta en el Esquema 39, en la que el  $\alpha$ –aminoéster **2b** fue seleccionado como el sustrato modelo para la determinación de las mejores condiciones de reacción de cada una de las transformaciones planeadas. La primera etapa consistió en la transformación del éster en su correspondiente  $\alpha$ –aminoácido intermediario, el que a continuación, mediante activación con la diciclohexilcarbodiimida (DCC), fue acoplado con el  $\alpha$ –aminoéster glicinato de metilo para producir el dipéptido **7**. Bajo estas condiciones de reacción, el dipéptido **7** se obtuvo como un sólido blanco y con un rendimiento del 87%.

**Esquema 39. Secuencia de reacciones para preparar la 1–(2–alil–4–metilfenil)–6–fenilpiperazina–2,5–diona **8****

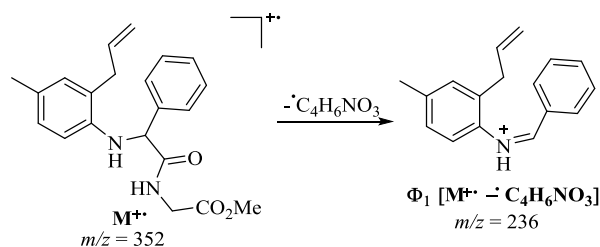


Como rasgo característico, en el espectro de IR de **7** (anexo D.1) se registran dos señales de intensidad media: una banda de absorción aguda en 3409 cm<sup>-1</sup>, y otra banda de absorción ancha en 3292 cm<sup>-1</sup>, que corresponden a las vibraciones de tensión de las formas asociada y

libre de los dos grupos N–H secundarios (amídico y amino) presentes en la estructura. En 1750 y 1654  $\text{cm}^{-1}$  aparecen dos señales intensas que están relacionadas con la vibración de la tensión C=O de los carbonilos del éster y la amida, respectivamente. Finalmente, en 917  $\text{cm}^{-1}$  se registra la banda de flexión fuera del plano del enlace =C–H alílico.

El espectro de masas por impacto electrónico de **7** (anexo D.2) registra el pico del ión molecular de baja intensidad, cuya relación  $m/z$  corresponde con su fórmula condensada. Este ión, como resultado de una ruptura  $\beta$  con respecto a los dos átomos de nitrógeno, pierde el radical [(2–metoxi–2–oxoetil)amino]carbonilo y condiciona la generación del catión 2–alil–*N*–benciliden–4–metilbenceniminio  $\Phi_1$ , que representa el ión pico de base (Esquema 40).

**Esquema 40. Principal fragmentación del ión molecular de **7****



La formación de **7** quedó plenamente confirmada con el análisis riguroso y combinado de sus espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13. Así, al comparar el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **7** (anexo D.3) con el de su precursor indirecto **2b**, se constata fácilmente que en el espectro del primero, además de las señales generadas por los protones alílicos y aromáticos, que son comunes para ambos compuestos, se registran tres nuevas señales que en conjunto integran para tres protones, las cuales se asumió que pertenecían a los protones diastereotópicos del fragmento metilnamino (–NH–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–) y al protón del NH amídico provenientes del glicinato de metilo. Las señales de los protones metilénicos aparecen como doblete de dobletes (dd), centrados en 4.18 ppm (H<sub>A</sub>) y 3.89 ppm (H<sub>B</sub>), respectivamente, con una constante de acoplamiento geminal de 18.2 Hz y otra vecinal de 6.4 y 4.8 Hz, respectivamente, con el protón del NH amídico; este último resuena en 7.23 ppm, generando un triplete con una constante de acoplamiento de 5.4 Hz. El espectro de

RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo D.4) reconfirma la identidad de **7**, al registrar la señal del nuevo carbono metilénico, en 41.1 ppm, y la señal del nuevo carbonilo amídico, en 171.8 ppm. En la parte experimental se reportan todas las asignaciones de los protones y carbonos de este compuesto, las cuales fueron corroboradas con ayuda de sus espectros bidimensionales (COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC y HMBC).

Después de haber sido caracterizado el producto de acoplamiento **7**, se realizaron varios ensayos para promover la ciclocondensación intramolecular entre la función éster terminal y el grupo amino secundario presentes en su estructura. La selección de las condiciones de reacción se hizo sobre la base de las que habitualmente se usan para ciclar dipéptidos a sus correspondientes formas cíclicas, las 2,5-dicetopiperazinas, es decir, calentando el sustrato a ciclocondensar con calentamiento convencional o usando radiación de microondas, generalmente en condiciones básicas.<sup>183-185</sup> Como se deduce de los datos que se presentan en la Tabla 1, bajo ninguna de las condiciones examinadas fue posible acceder al compuesto esperado **8**, posiblemente debido a la baja reactividad del grupo amino secundario, tal como ocurrió cuando se intentó su N-alquilación.

**Tabla 1. Condiciones de reacción examinadas para llevar a cabo la ciclocondensación intramolecular de **7****

Disolvente	Temperatura (°C)*	Base	Tiempo	Resultado
Etanol	120*	---	5 min	No hubo transformación de <b>7</b>
Etanol	150*	---	5 min	No hubo transformación de <b>7</b>
Agua	200*	----	10 min	No hubo transformación de <b>7</b>
DMF	150*	----	5 min	No hubo transformación de <b>7</b>
DMF	150*	Et <sub>3</sub> N	10 min	No hubo transformación de <b>7</b>
THF	t.a.	NaH	12 h	Descomposición de <b>7</b>
MeOH	t.a.	NaOMe	3 h	Hidrólisis de la función éster
DCM	t.a.-reflujo	DBU	12 h	No hubo transformación de <b>7</b>

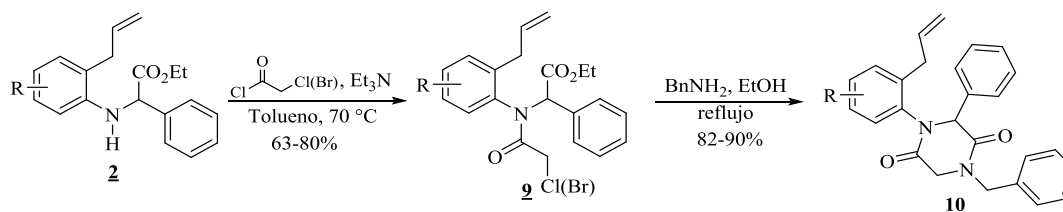
\* Experimentos realizados usando radiación de microondas a una potencia max. de 300 W y una presión máx. de 250 psi.

Como una alternativa para superar la etapa crucial de formación del enlace peptídico intramolecular, se optó, entonces, por la hidrólisis básica de la función éster de **7**, y seguidamente promover la activación de la función carboxílica incipiente para transformarla en el correspondiente cloruro de ácido, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo en la presencia de piridina y usando tolueno como disolvente (Esquema 39). Bajo estas condiciones de reacción, el compuesto **8**, finalmente se obtuvo, aunque con un rendimiento moderado del 44%. Con el objetivo de mejorar el rendimiento de esta transformación, se variaron las condiciones de reacción (disolvente, base y temperatura), pero en todos los casos el rendimiento fue muy similar, observándose, además, la generación de un creciente número de productos colaterales que dificultaban la separación del producto de interés.

Teniendo en consideración el moderado rendimiento con el que se obtuvo el dipéptido cíclico **8**, alternativamente se examinó una segunda secuencia de reacciones para construir el anillo de la 2,5-dicetopiperazina, con un enfoque basado en la formación simultánea de los enlaces N1-C2 y N1-C6 del mencionado anillo, que eventualmente se logra usando aminas primarias como agentes de ciclación.<sup>186,187</sup>

Esta nueva secuencia de reacciones involucró la N-haloacetilación inicial de los  $\alpha$ -aminoésteres **2a-d** con el agente acilante cloruro de cloro(bromo)acetilo, para proporcionar los 2-(N-(2-alilaril)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetatos de metilo **9a-d** (Esquema 41).

**Esquema 41. Segunda secuencia de reacciones para acceder a las 4-(2-alilaril)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas **10****



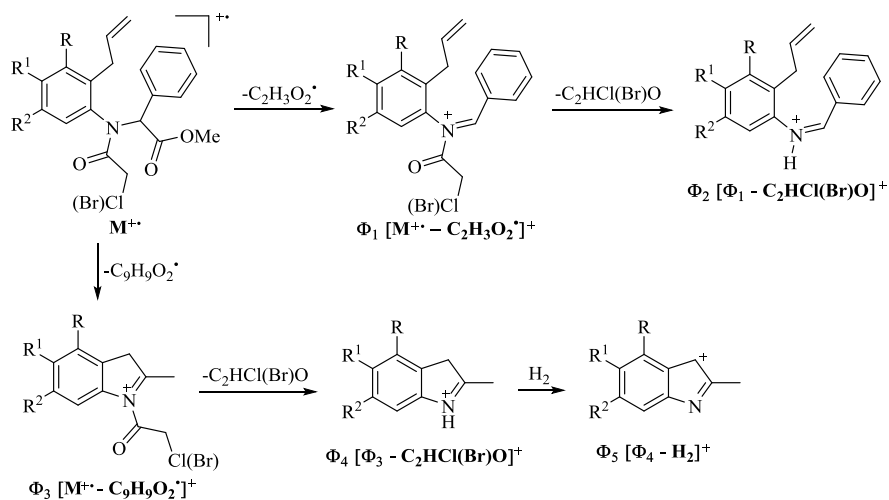
El análisis por espectroscopia de infrarrojo de **9a-d** evidenció la presencia del fragmento 2-cloro(bromo)metilcarbonilo como parte integral de sus estructuras (anexo E.1), al confirmar

la desaparición de la banda de vibración de tensión del grupo amino secundario N–H, y registrar, en el rango de 1664–1674  $\text{cm}^{-1}$ , una nueva banda de absorción que está asociada a la vibración de tensión del enlace C=O amídico. Como era de esperarse, en todos los espectros se registró, en el rango 1739–1746  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=O del fragmento éster.

El análisis de **9a–d** por espectrometría de masas de baja resolución también corroboró su formación (anexo E.2), pues los picos de los iones moleculares de baja intensidad registrados en sus espectros de masas coinciden con la masa nominal de cada una de sus fórmulas condensadas (ver parte experimental).

Para **9a–c**, los iones pico de base con una probable estructura del tipo catión 2–alil–*N*–bencilidenbenceniminio  $\Phi_2$ , se generan como resultado de dos fragmentaciones consecutivas a partir de sus iones moleculares; la primera se da por una ruptura  $\beta$  que involucra la pérdida de un radical metoxicarbonilo de 59 unidades que condiciona el surgimiento temporal del catión  $\Phi_1$ , desde el cual, a continuación, se genera  $\Phi_2$  por la pérdida de una molécula de 2–cloro(bromo)eten–1–ona a través de una ruptura  $\alpha$ . Para el derivado **9d**, aunque en su espectro el pico que corresponde a  $\Phi_2$  se registra con una alta intensidad, el ión pico de base se forma por otro canal de fragmentación del ión molecular, esta vez involucrando la pérdida de un radical 2–metoxi–2–oxo–1–feniletilo ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2^\bullet$ , 149 unidades de masa) y su consecuente reagrupamiento que condiciona la formación del ión fragmento  $\Phi_3$  con una probable estructura del tipo 1–cloroacetil–2–metil–3*H*–indolinio. Este último, a su vez, decae por la pérdida de una molécula de 2–cloroeten–1–ona, y se convierte en el catión  $\Phi_4$ , desde el cual, por la pérdida de una molécula de hidrógeno, se genera el catión  $\Phi_5$ , que corresponde al ión pico de base (Esquema 42).

**Esquema 42. Rutas de fragmentación propuestas para la formación de los iones pico de base de los compuestos **9a–d****



Con la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMBC y HSQC), se corroboró inequívocamente la identidad completa de cada uno de los productos de N–acilación **9a–d**. Así, cuando se comparan los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los  $\alpha$ –aminoésteres precursores **2a–d** con los espectros de los productos **9a–d** (anexo E.4), se constata que la principal diferencia entre ellos es la aparición, en la zona de campo intermedio de estos últimos de dos nuevos dobletes (d,  $^2J = 14.1\text{--}13.8$  Hz), los cuales fueron generados por los protones metilénicos del fragmento cloro(bromo)acetilo ( $\text{Cl}(\text{Br})\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CO}$ –); el doblete que fue asignado al protón diastereotópico  $\text{H}_\text{A}$  se registra en el rango de 3.78–3.82 ppm, mientras que el doblete generado por el protón diastereotópico  $\text{H}_\text{B}$  se encuentra en el rango de 3.70–3.77 ppm. Con el análisis de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo E.5) se corroboró la presencia de los dos nuevos carbonos que se incorporaron a las estructuras de **9a–d**: el metilénico, cuya señal se registra en 42.3–43.0 ppm, y el amídico, cuya señal aparece en 167.1–167.4 ppm. En la parte experimental se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos de los productos **9a–d**.

Con los compuestos **9** en las manos y completamente identificados, se procedió a realizar el cierre anular de los mismos mediante una reacción de ciclocondensación promovida con

bencilamina (ver Esquema 41), reactivo que se empleó en exceso porque juega simultáneamente el papel de agente nucleofílico y de ciclación, y también de trampa del ácido clorhídrico (bromhídrico) que se genera. El proceso de cierre anular en realidad involucra dos reacciones en cascada: la sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) inicial del átomo de cloro (bromo) del fragmento 1-(2-cloro(bromo)acetilo) por la bencilamina, en la que se da la formación del que será el enlace N1-C6 del anillo de piperazindiona, y la ciclación propiamente dicha en la que ocurre la formación del enlace N1-C2, como resultado de una adición nucleofílica intramolecular de la amina secundaria recién formada al carbonilo del fragmento éster, que va acompañada de la subsiguiente eliminación del grupo metoxilo, y cuyo resultado final es la formación del nuevo anillo de la piperazindiona presente en los productos diseñados **10a-d**. Bajo las condiciones de reacción implementadas, las 4-(2-alilaril)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas **10** se obtuvieron con excelentes rendimientos, después de haber sido aisladas de los crudos de las reacciones mediante purificación por cromatografía en columna.

Nuevamente se recurrió al análisis espectroscópico para determinar conjuntamente la identidad de los dipéptidos cíclicos **8** y **10**, preparados por las dos secuencias de reacciones recién descritas.

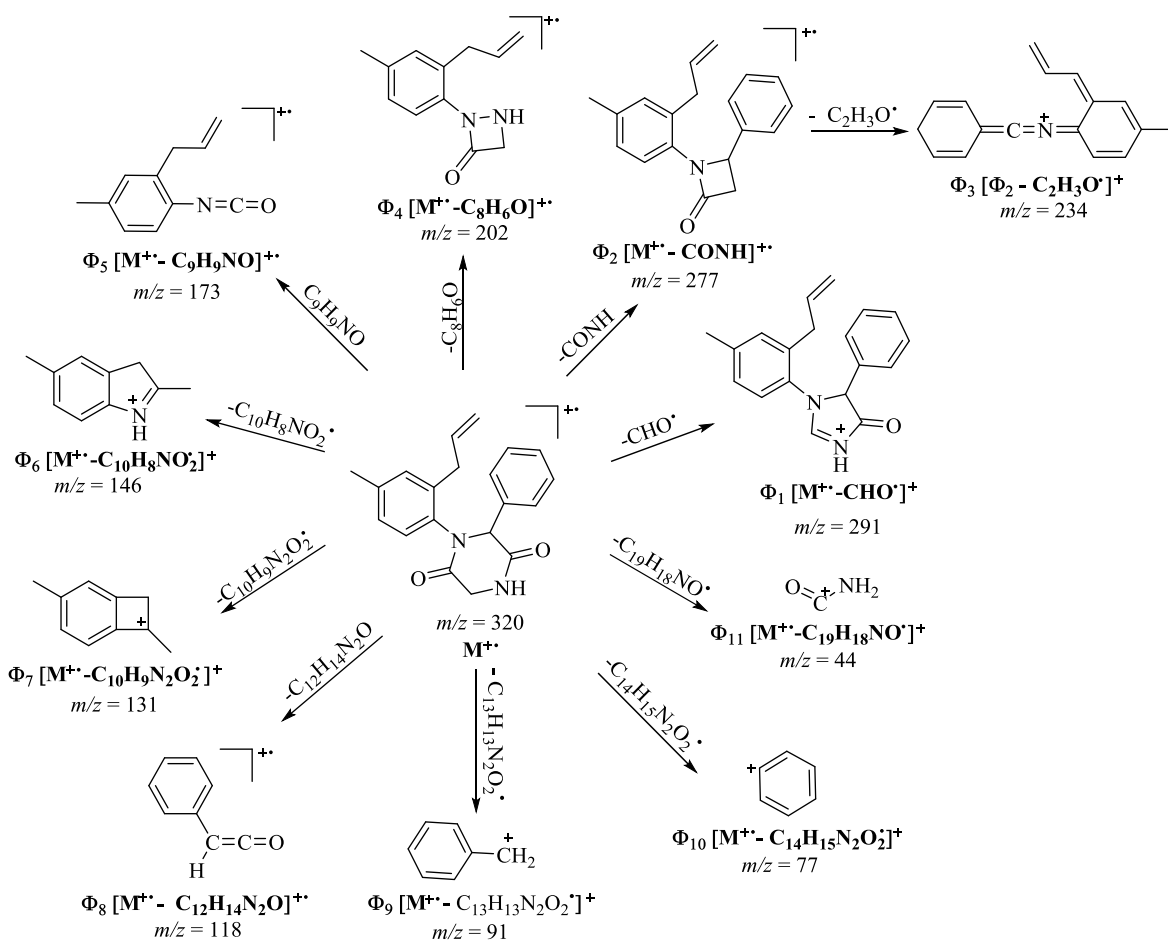
En el espectro de IR de **8** (anexo D.5), se observa un cambio notable en la región de 3100–3400  $\text{cm}^{-1}$ , en comparación con el de su precursor **7**. Ahora, en esta región se registra, en 3249  $\text{cm}^{-1}$ , una única banda de vibración, la cual sólo puede estar asociada a la presencia de un único NH lactámico dentro de la nueva estructura construida. En la zona del espectro donde habitualmente se registran las bandas de absorción de dobles enlaces se evidencia la desaparición de la banda de vibración asociada al grupo C=O de la función éster, que en el espectro de **7** se registraba en 1750  $\text{cm}^{-1}$ , pero en cambio surgieron dos bandas muy intensas a menores frecuencias, en 1687 y 1657  $\text{cm}^{-1}$ , asociadas a las vibraciones de tensión de enlaces C=O lactámicos. Por su parte, en los espectros de IR de la serie de 2,5-dioxoperazinas **10** (anexo E.6), el rasgo más característico es la banda de absorción muy intensa y ancha que se registra en aproximadamente 1680  $\text{cm}^{-1}$ , como resultado de la superposición de las dos

bandas de absorción asociadas a la vibración de tensión de los dos enlaces C=O lactámicos presentes en la estructura.

En los espectros de masas de los compuestos **8** y **10** (anexos D.6 y E.7) se registran los picos de intensidad media o alta de los iones moleculares, cuyas relaciones de  $m/z$  coinciden con las masas nominales de sus correspondientes fórmulas condensadas. Los iones moleculares de estos compuestos presentan una abundante fragmentación, característica de las 2,5-piperazindionas, que se debe principalmente a la escisión del anillo dilactámico, en muchos casos con migraciones simultáneas de hidrógenos.<sup>188,189</sup>

Para la 1-(2-alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona **8**, el ión pico de base  $\Phi_8$ , cuya estructura probable podría ser la de un catión-radical de tipo fenilcetenio, resulta justamente de la fragmentación del anillo de la piperazindiona a través de los enlaces N1-C6 y N4-C5, es decir, una doble ruptura  $\alpha$  con respecto a cada uno de los átomos de nitrógeno presentes en la estructura; de esta fragmentación también resulta su catión-radical complementario  $\Phi_4$ , que se podría representar con una probable estructura del tipo 2-(2-alil-4-metilfenil)-1,2-diazetidín-3-onio con una relación  $m/z = 202$ . El fraccionamiento del anillo de la piperazindiona a través de los enlaces N1-C2 y C2-C3 con eliminación de un radical formilio da origen al catión  $\Phi_1$ , mientras que la fragmentación a través de los enlaces C3-N4 y C5-C6 con la pérdida de una molécula de ácido isociánico, condiciona la formación simultánea del catión-radical del tipo  $\beta$ -lactámico  $\Phi_2$  o del catión carboxamídico complementario  $\Phi_{11}$ , cuyo pico en el espectro de masas es de alta intensidad. La ruptura a través de los enlaces C2-C3 y N1-C6 genera el catión radical 2-alil-1-isocianato-4-metilbencenio  $\Phi_5$ . Si el anillo se fractura a través de los enlaces N1-C2 y N1-C6, entonces, se origina el catión de tipo indolinio  $\Phi_6$ , mientras que si en la ruptura se involucran los enlaces N1-C6 y C5-C6, se forma el catión bencilio (eventualmente, tropilio)  $\Phi_9$ . De otra parte, la disociación de los fragmentos 2-alil-4-metilfenilo y fenilo, sustituyentes del N1 y del C6 del anillo de piperazina-2,5-diona, respectivamente, da origen a los iones fragmentos  $\Phi_7$  y  $\Phi_{10}$  con relaciones de  $m/z = 131$  y  $77$ , respectivamente. En el Esquema 43 se presenta el patrón de fragmentación propuesto para explicar el espectro de masas del compuesto **8**.

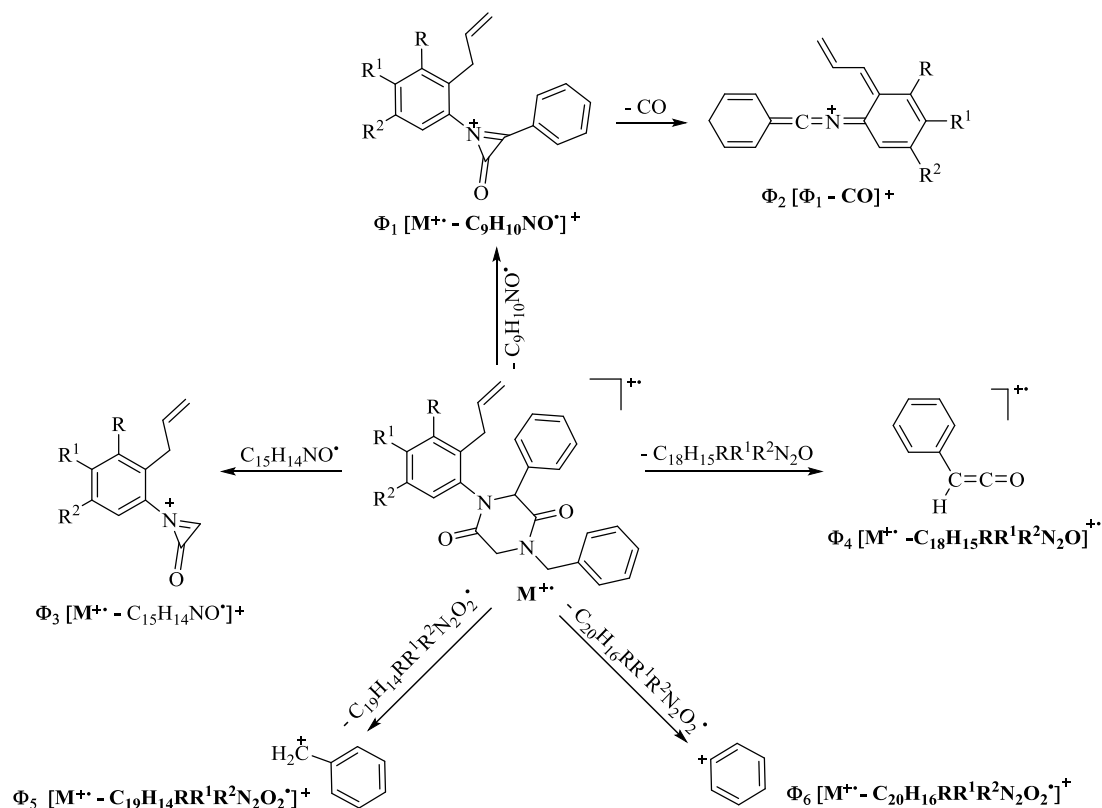
**Esquema 43. Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular de la 1-(2-alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona **8****



Al comparar el patrón de fraccionamiento de **8** respecto de los compuestos **10a-d**, se hace evidente que la sustitución del nitrógeno N4 del anillo de 2,5-dicetopiperazina con el fragmento bencilo ocasiona una disminución en las intensidades de los iones fragmento resultantes de la escisión del anillo, muchos de los cuales ahora se registran pero con intensidades muy bajas. Para todos los cuatro compuestos de la serie **10** el ión pico de base tiene una relación de  $m/z$  de 91, correspondiente con la del catión tropilio  $\Phi_5$ . Las otras dos fragmentaciones características de los iones moleculares de **10** se realizan a través de los enlaces C2-C3/C5-C6 y C3-N4/C5-C6 del anillo de la piperazindiona, que da origen a los iones fragmento  $\Phi_1$  y  $\Phi_3$ , ambos con estructuras probables de cationes de tipo 2-oxoazirinio.

En los espectros de masas de los dipéptidos cíclicos **10a–d** se sigue registrando con una alta intensidad, el catión–radical de tipo fenilcetenio con una relación  $m/z = 118$ , ahora designado como  $\Phi_4$ , que para el compuesto **8** era el ión pico de base. Asimismo, se registra con una intensidad notable el catión  $\Phi_2$ , también presente en el espectro de masas de **8** como el ión fragmento  $\Phi_3$ , que en este caso resulta de la pérdida de una molécula de CO desde el ión fragmento  $\Phi_1$ , y, finalmente, el catión fenilio  $\Phi_6$  de baja intensidad. En el Esquema 44 se proponen las posibles rutas de fragmentación que experimentan los iones moleculares de **10a–d**.

**Esquema 44. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4–(2–alilfenil)–1–bencil–3–fenilpiperazina–2,5–dionas **10a–d****



Los compuestos **10a** y **10d** fueron analizados por espectrometría de masas de alta resolución HRMS, con lo cual se determinaron las masas exactas y las fórmulas condensadas de estos dos derivados.

La identidad plena de los compuestos **8** y **10** quedó establecida con el análisis riguroso y combinado de sus espectros de RMN, tanto monodimensionales como bidimensionales.

En la zona aromática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **8** y **10** (anexo E.8) se registran las señales de los protones pertenecientes a los dos (para **8**) o tres (para **10**) anillos aromáticos presentes en sus estructuras. En la región alifática (campo alto e intermedio) de estos espectros, además de los grupos de señales asociadas a los protones alílicos, aparecen las dos señales de los protones diastereotópicos designados como 3- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ , en el caso de **8**, y como 6- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ , para los compuestos **10**, ahora desplazadas hacia campo más bajo, en comparación con las de los protones metilénicos diastereotópicos de sus precursores acíclicos **7** y **9**; el desplazamiento hacia campo más bajo de estas dos señales puede ser el resultado de la menor libertad conformacional o mayor tensión torsional que existe en los dipéptidos cíclicos. La señal del protón 3- $\text{H}_\text{A}$  (o 6- $\text{H}_\text{A}$ , según sea el caso), que es la que se encuentra a campo más bajo, es un doblete (d) centrado en 4.21–4.66 ppm y con una constante de acoplamiento de 14.5–18.0 Hz con su protón geminal designado como 3- $\text{H}_\text{B}$  (o 6- $\text{H}_\text{B}$ ). Para el compuesto **8**, este último protón resuena como un doblete de dobletes (dd) centrado en 4.12 ppm y con constantes de acoplamiento de 17.7 Hz con su protón geminal y de 4.2 Hz para el acople con el protón lactámico 4-NH, mientras que en los espectros de los compuestos **10**, resuena como un doblete (d) centrado en 4.00–4.59 ppm. Para los derivados **10**, en esta misma región del espectro que se está analizando, también se registran las señales generadas por los protones bencílicos, siendo un singulete centrado en 4.62 ppm, para el derivado **10a**, y dos dobletes ( $^2J = 14.6$  Hz) centrados entre 4.64–4.66 y 4.57–4.59 ppm, para los derivados **10b-d**.

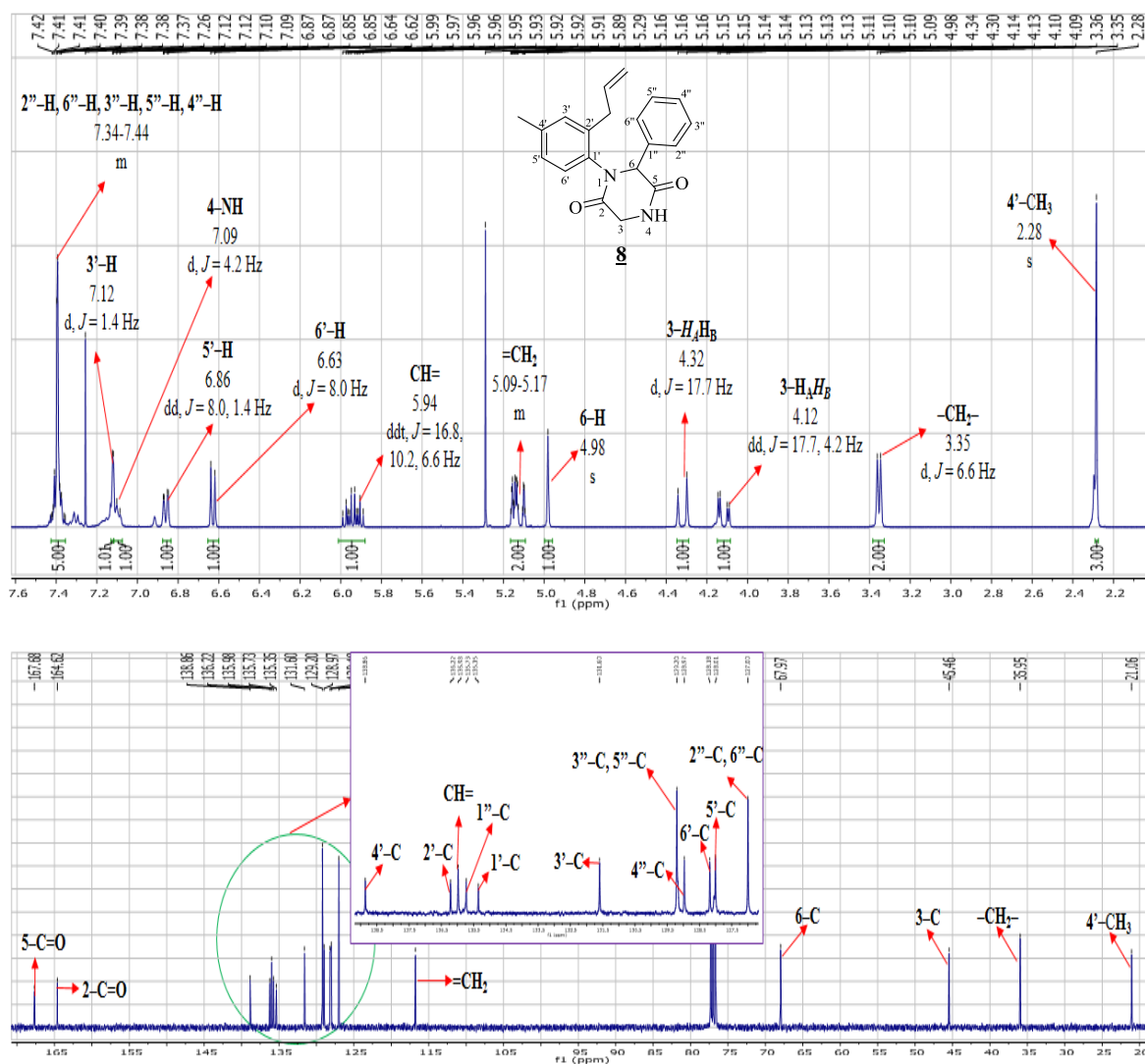
Para el caso particular de **8**, otra característica relevante de su espectro de RMN  $^1\text{H}$  que reconfirma la formación del anillo de la 2,5-dioxopiperazina, es que la señal del protón 6-H, (que en el dipéptido acíclico precursor **7** se designó como N-CH, y que se registraba en 4.80 ppm como un doblete (d) con una constante de acoplamiento de 2.0 Hz), se registra como un singulete en 4.98 ppm, hecho que indica que el protón vecino del grupo amino secundario N-H del fragmento anilina que ocasionaba el desdoblamiento de su señal ha desaparecido de la estructura; efectivamente, la señal de ese grupo amino secundario ya no

se registra en el espectro de **8**, pero sí se registra, en 7.09 ppm, un doblete (d) con una constante de acoplamiento de 4.2 Hz, que es generado por el protón amídico (4-NH), el cual presenta un comportamiento diferente del que presentaba en el dipéptido acíclico **7**, porque ahora acopla únicamente con uno de los protones metilénicos del carbono C-3 adyacente, el 3-H<sub>B</sub>, lo que es un claro indicativo de que los dos protones no equivalentes hacen parte de un sistema cíclico en el que las restricciones conformacionales hacen que sólo uno de ellos tenga un ángulo diedro apropiado con su protón vecino NH para que exista acoplamiento entre ellos.

El cambio más notable que se observa en el espectro de RMN <sup>13</sup>C de **8** (anexo D.7) es la desaparición de la señal perteneciente al carbono del metoxilo, que se registraba en 52.2 ppm en el espectro de **7**. Por su parte, al comparar los espectros de RMN <sup>13</sup>C de las 2,5-dioxopiperazinas **10** (anexo E.9) con los de los 2-(*N*-(2-alilaril)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetatos de metilo **9**, se evidencian al mismo tiempo tanto la desaparición de la señal del carbono halogenado, que se registraba en 42.3–43.0 ppm, como la aparición de una nueva señal de un carbono metilénico en 49.6 ppm, un valor de desplazamiento químico que es característico para un carbono unido a un nitrógeno amídico; muy cerca de esta última señal, en 49.5 ppm, adicionalmente, se registra la señal correspondiente al carbono del fragmento bencilo, con lo cual se confirma que éste hace parte de su estructura y que, por lo tanto, la ciclación promovida por la bencilamina fue exitosa.

En la Figura 27 se reproducen, como ejemplos representativos de todas las dioxopiperazinas sintetizadas **8** y **10a–d**, los espectros protónico y de carbono 13 del compuesto **8** con sus respectivas asignaciones.

**Figura 27. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la 1-(2-alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona **8****

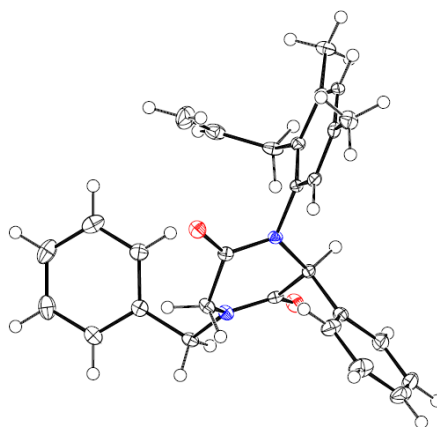


En la parte experimental se reportan las asignaciones de todos los protones y carbonos de estos compuestos, que fueron corroboradas inequívocamente con ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY y heteronuclear HMBC y HSQC.

Finalmente, la estructura del dipéptido cíclico **10d** quedó completamente demostrada mediante su resolución por difracción de rayos X de monocristal. En la Figura 28 se ilustra el diagrama ORTEP obtenido para este compuesto, en el que quedaron determinadas las

orientaciones espaciales exactas de todos los átomos dentro de la estructura. Asimismo, el análisis conformacional del anillo, mediante la determinación de los parámetros puckering (Amplitud Puckering (Q)  $0.5270 \text{ \AA} \Theta = 91.56^\circ \Phi = 301.79^\circ$ ), y la comparación de estos con los valores ideales para las formas conformacionales límite, permitió determinar que la conformación del anillo de piperazindiona se ajusta a una conformación entre bote y bote retorcido.

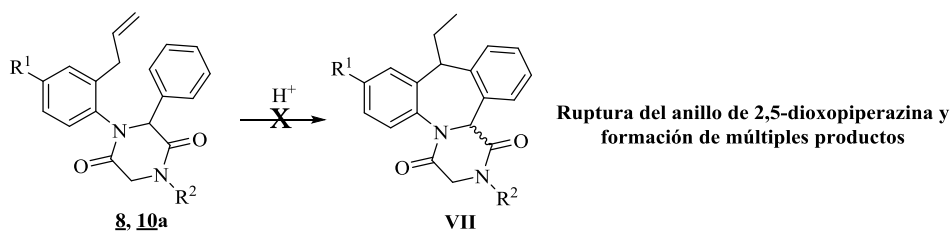
**Figura 28. Diagrama ORTEP de la 4-(2-alil-3,5-dimetilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona 10d**



Después de la preparación efectiva de las 2,5-dioxopiperazinas **8** y **10**, y con la mira puesta en los tan deseados pero escurridizos derivados tetracíclicos **VII**, se evaluó la factibilidad de construir el anillo de siete miembros vía la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts en diferentes condiciones, para lo cual **8** y **10a** se tomaron como compuestos modelo. En los primeros ensayos con cada uno de los compuestos **8** y **10a**, la masa de reacción se calentó a  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 minutos en la presencia de ácido sulfúrico concentrado. En los segundos ensayos se empleó la misma temperatura, pero ácido metanosulfónico como promotor del proceso de ciclación y un tiempo de reacción de 15 minutos (Esquema 45). Los controles del progreso de estas cuatro reacciones por CCF reveló idénticos resultados para ambos sustratos, siendo evidente la desaparición del producto de partida y la formación de un nuevo producto mayoritario con un  $R_f$  menor. Como resultado del proceso de purificación de los crudos de las reacciones por cromatografía en columna, se aisló el nuevo producto de la reacción de

ciclación, que fue el mismo para todos los casos, y que correspondía a un sólido blanco; pero, el análisis de este producto por resonancia magnética nuclear reveló que, aquel que se revelaba como una única mancha en las placas de CCF, en realidad se trataba de una mezcla compleja de productos, que en su mayoría correspondían a productos de apertura del anillo de la piperazindiona.

**Esquema 45. Intentos fallidos de ciclación de las 2,5-dioxopiperazinas 8 y 10a**

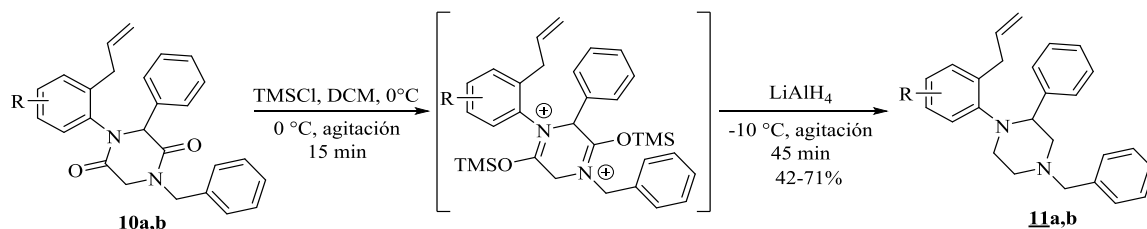


Frente a esta situación decepcionante, se optó por la reducción de las dos funciones lactámicas presentes en las estructuras de 8 y 10a-d, y de esta manera transformar la lábil 2,5-dioxopiperazina en el anillo saturado de la piperazina, que debería, en principio, ser mucho más estable frente a las condiciones fuertemente ácidas que se requieren para promover la formación del anillo central azepínico. Para llevar a cabo la reducción de las dilactamas 8 y 10a-d se eligió nuevamente la metodología de Ravinder y colaboradores,<sup>180</sup> quienes la desarrollaron justamente para reducir eficientemente amidas terciarias y lactamas.

Inicialmente se examinó la reducción del derivado 10a. Con este propósito, 100 mg del compuesto se disolvieron en un poco de diclorometano anhidro sobre una corriente continua de argón, y a continuación, sobre esta solución en agitación y a 0 °C, se adicionó el cloro trimetilsilano, con el fin de activar los dos carbonilos lactámicos a través de sus formas bis((trimetilsilil)oxi)-2,5-dihidropirazina-1,4-diol intermediarias. Después, sobre estas especies activadas intermediarias se adicionó el agente reductor LAH (Esquema 46). En estas condiciones suaves y después de 45 minutos de agitación, la reacción fue procesada y el crudo sometido a purificación por cromatografía en columna, aislándose la 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina 11a como una pasta incolora y con un rendimiento del 71%.

Con base en estos prometedores resultados, se decidió realizar la reducción de la 2,5-dicetopiperazina **10b** bajo las mismas condiciones de reacción empleadas con el anterior derivado. La reducción también fue satisfactoria y la piperazina esperada **11b** se obtuvo con un rendimiento del 42%.

**Esquema 46. Reducción de las 4-(2-alilaril)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas **10a,b****

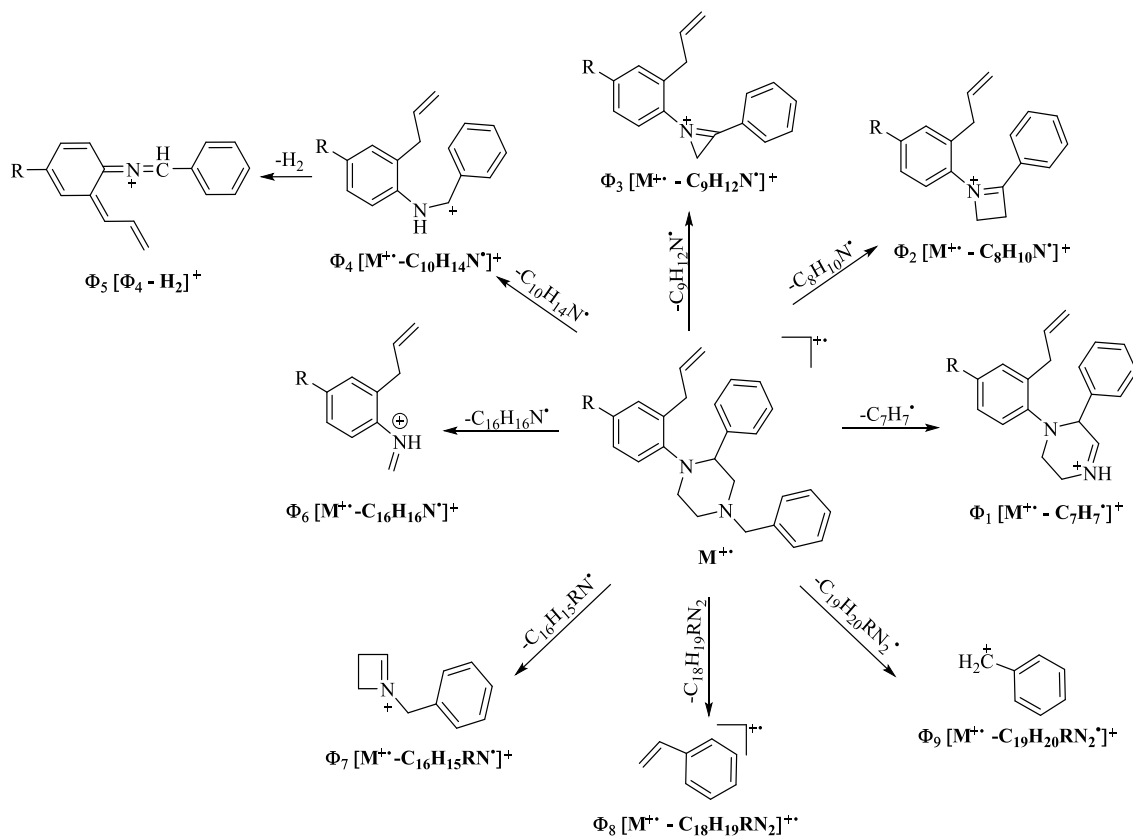


El análisis de los espectros de IR (anexo F.1) de estos dos compuestos reveló la desaparición de la banda de absorción ancha e intensa, que se registraba en 1686 y 1665 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, en los espectros de las dilactamas precursoras **10a,b**, lo que constituye la primera prueba espectroscópica de que la reducción efectiva de las dos funciones lactámicas tuvo lugar. En los dos espectros también se observan las bandas de absorción características para el fragmento alilo: la banda de absorción de baja intensidad correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=C que aparece en 1635 cm<sup>-1</sup> (para **11a**) y en 1637 cm<sup>-1</sup> (para **11b**), y la de vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H que se registra en 909 y 912 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. En la zona de la huella digital de los espectros aparecen las bandas de vibración de flexión de los enlaces C<sub>sp2</sub>-N y C<sub>sp3</sub>-N, presumiblemente en 1210 y 1126 cm<sup>-1</sup> (para **11a**) y en 1208 y 1127 cm<sup>-1</sup> (para **11b**).

En los espectros de masas (anexo F.2) de **11a,b** se registran los picos de baja intensidad de sus iones moleculares, cuyas relaciones *m/z* coinciden con las masas nominales de sus correspondientes fórmulas condensadas. En los espectros de masas de estos dos compuestos se registra un abundante número de iones fragmento, la mayoría de los cuales se originan como resultado de la fragmentación del anillo de piperazina, en muchos casos con migraciones simultáneas de hidrógeno, tal como ocurría con los iones moleculares de las

dilactamas precursoras **10a,b**. El ión pico base nuevamente corresponde al catión bencilio (tropilio)  $\Phi_9$ , que se genera por su disociación desde el nitrógeno N4 del ión molecular. El ión  $\Phi_1$ , que es el complementario del ión pico base, también se registra con una alta intensidad. Las diferentes aperturas del anillo de piperazina observadas para los derivados **11** se realizan a través de: los enlaces C3–N4 y C5–C6, que da origen al ión fragmento  $\Phi_2$  con una estructura probable de catión difenildihidroazetio; los enlaces C2–C3 y C5–C6, con formación del ión fragmento  $\Phi_3$ , un catión de tipo azirinio; los enlaces C2–C3 y N1–C6, que resulta en la formación del catión *N*-arilaminobencilio  $\Phi_4$ ; los enlaces C1–C2 y C5–C6, con formación del catión *N*-metiliden-2-(prop-2-en-1-il)anilinio  $\Phi_6$ ; los enlaces N1–C6 y C2–C3, que conduce al ión bencilidihidroazetio  $\Phi_7$ ; y los enlaces C1–C2 y C3–N4, con formación del catión radical estililío  $\Phi_8$  con una relación  $m/z = 104$ . En el Esquema 47 se presentan las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de **11a,b**.

**Esquema 47. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazinas **11a,b****



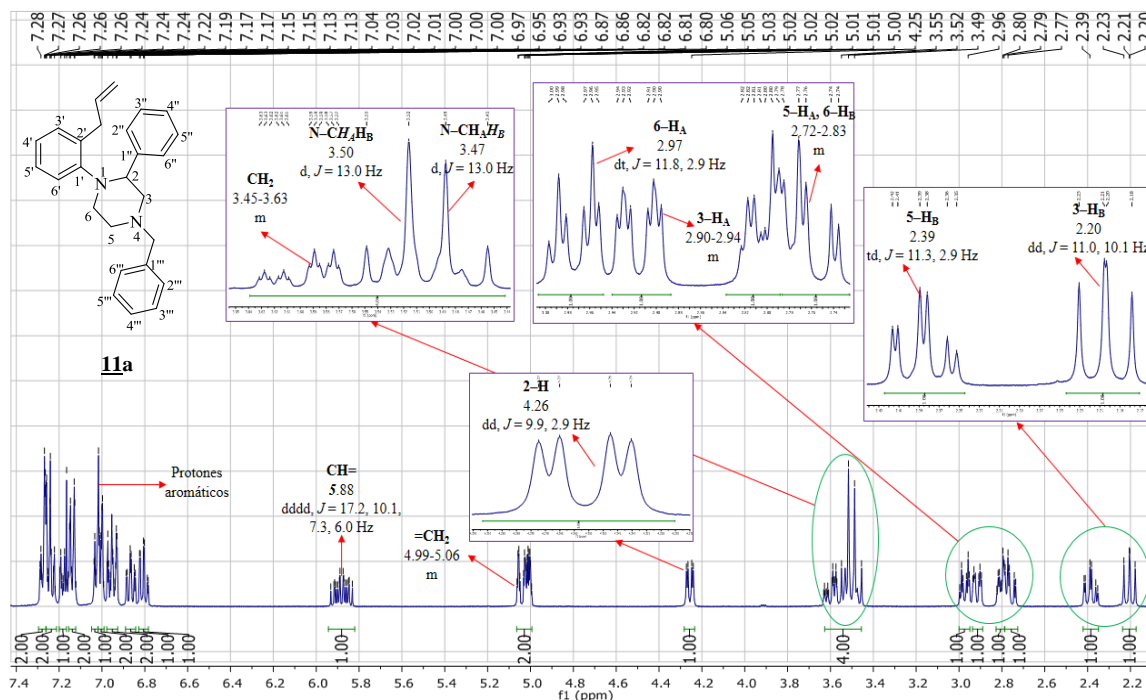
La información suministrada por los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexo F.4 y Figura 29) y  $^{13}\text{C}$  (anexo F.5), complementada con la información sustraída de los espectros de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY y heteronuclear HSQC y HMBC, fue clave para corroborar inequívocamente la reducción de las dos funciones lactámicas presentes en **10a,b**, y la concomitante formación del anillo de piperazina esperado. La evidencia más contundente de la formación de **11a,b** es la aparición en la zona alifática de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  de cuatro grupos de nuevas señales que en conjunto integran para los cuatro protones diastereotópicos 3- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  y 6- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  de los dos metilenos incipientes del anillo de piperazina. En 2.20 y 2.26 ppm, para **11a** y **11b**, respectivamente, se registra la señal del protón 3- $\text{H}_\text{B}$ , que es la que se encuentra a campo más alto; esta señal corresponde a un doblete de dobletes (dd) con constantes de acoplamiento de 11.0 y 10.0 Hz, para los acoples geminal y vecinal, respectivamente. Su protón gemelo 3- $\text{H}_\text{A}$  resuena como un multiplete (m) en el rango de 2.90–2.94 ppm, para **11a**, y en el rango de 2.95–3.03 ppm, para **11b**. La señal del protón 6- $\text{H}_\text{B}$  aparece como un multiplete en 2.72–2.83 ppm, mientras que la del protón 6- $\text{H}_\text{A}$  se registra como un triplete de dobletes (td) centrado en 2.97 ppm, para **11a**, y como un doblete de dobletes (dd) centrado en 2.80 ppm, para **11b**.

Otra evidencia concluyente de la reducción de las funciones lactámicas la aporta la ubicación y multiplicidad de las señales de los protones metilénicos diastereotópicos 5- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  (son los mismos protones 6- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  de las 2,5-dioxopiperazinas precursoras **10a,b**), las cuales ahora se encuentran desplazadas hacia campo más alto como consecuencia de la desaparición del efecto de desapantallamiento que ejercía el carbonilo lactámico. Sus multiplicidades pasaron de ser dobletes como resultado de un único acople geminal (en los precursores), a formas más complejas como resultado de sus interacciones con los protones del nuevo metileno vecino. Así, centrados en 2.39 ppm (para **11a**) y 2.44 ppm (para **11b**) se registra un triplete de dobletes (td) con constantes de acoplamiento de 11.3 y 2.9 Hz, el cual fue asignado al protón 5- $\text{H}_\text{B}$ , mientras que la señal que fue asignada al protón 5- $\text{H}_\text{A}$  se registra como un multiplete (m) que se solapa con la señal del protón 6- $\text{H}_\text{B}$ , para el caso de **11a**, y que para **11b** se encuentra entre 2.85–2.88 ppm.

Finalmente, la señal generada por el protón metínico 2-H también se ha desplazado a campo más alto en relación con la de las dionas precursoras (en éstas correspondía al protón 6-H), y ha pasado de ser un singulete (s), a ser un doblete de doblete (dd) con constantes de acoplamiento de 9.9 Hz y 2.9 Hz, lo que es una prueba inequívoca de que sus vecinos ahora son protones metilénicos y no el carbonilo lactámico.

En completa correspondencia con las estructuras de las piperazinas **11a,b**, en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ , además de las señales de los protones piperazínicos recién discutidas, también se registran las generadas por los protones del fragmento alilo y los protones de los tres anillos aromáticos. Como ejemplo representativo, en la Figura 29 se reproduce el espectro protónico del derivado **11a** con las asignaciones de las señales de los protones del anillo de piperazina.

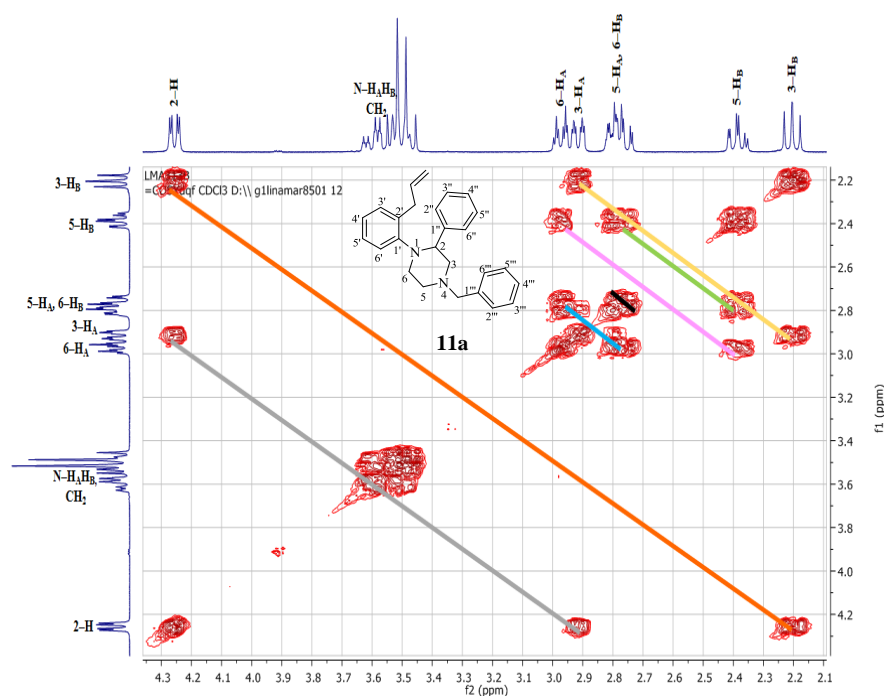
**Figura 29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina **11a** con expansiones de las señales correspondientes a los protones del anillo de piperazina**



La asignación inequívoca de todas las señales de los protones fue corroborada con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY.

Como ilustración, en la Figura 30 se reproduce una expansión de la zona alifática del espectro de **11a**, en la que se observan claramente las correlaciones que presentan los protones del anillo piperazínico: las correlaciones entre los protones geminales 3-H<sub>A</sub>/3-H<sub>B</sub> (línea amarilla), 6-H<sub>A</sub>/6-H<sub>B</sub> (línea azul celeste) y 5-H<sub>A</sub>/5-H<sub>B</sub> (línea verde); y las correlaciones entre los protones vecinales 3-H<sub>B</sub>/2-H (línea naranja), 3-H<sub>A</sub>/2-H (línea gris), 5-H<sub>B</sub>/6-H<sub>A</sub> (línea rosada), 5-H<sub>B</sub>/6-H<sub>B</sub> (línea verde), 5-H<sub>A</sub>/6-H<sub>A</sub> (que también corresponde a la línea celeste), y, por último, entre 5-H<sub>A</sub>/6-H<sub>B</sub> (línea negra).

**Figura 30.** Expansión de la zona de 2.00–4.50 ppm del espectro de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY de la 1-(2-alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina **11a**



Con el análisis de los espectros de RMN <sup>13</sup>C (anexo F.5) se ratificó la identidad de las 1-(2-alilaril)-4-bencil-2-fenilpiperazinas **11a,b**, al registrar éstos las señales de todos los tipos de carbonos que constituyen sus esqueletos carbonados. Al comparar los espectros de <sup>13</sup>C de los precursores **10a,b** con los de sus productos de reducción **11a,b**, se constata que efectivamente en los segundos ya no se registran las señales de los dos carbonos lactámicos, que se registraban en 165.2–165.3 (2-C=O) y 164.6–164.7 (5-C=O), pero sí se registran dos

nuevas señales en la región de los carbonos alifáticos, en 55.7 y 62.5 ppm, que fueron asignadas a los dos nuevos carbonos metilénicos 6-C y 3-C, respectivamente, hecho que constituye una evidencia irrefutable de que la reducción de los dos carbonilos lactámicos ocurrió satisfactoriamente.

Verificada la identidad de las piperazinas **11a,b**, se intentó escalar la reacción de reducción con el fin de obtener una cantidad suficiente de los productos **11**, con la que se pudiera optimizar la última etapa de la ruta de síntesis, la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. Con este cometido en mente, se examinó nuevamente la reacción de reducción, pero usando entre 200 y 500 mg de las 2,5-dioxopiperazinas de partida **10a,b**, y extrapolando a estas cantidades las condiciones de reacción antes descritas. Desafortunadamente, al incrementar la cantidad de las piperazindionas, los resultados cambiaron drásticamente porque se observó la formación de mezclas muy complejas de productos, que fueron imposibles de separar y analizar. Ante esta severa limitación, se decidió que esta ruta tampoco era viable para acceder a los nuevos análogos de la mianserina y la epinastina deseados.

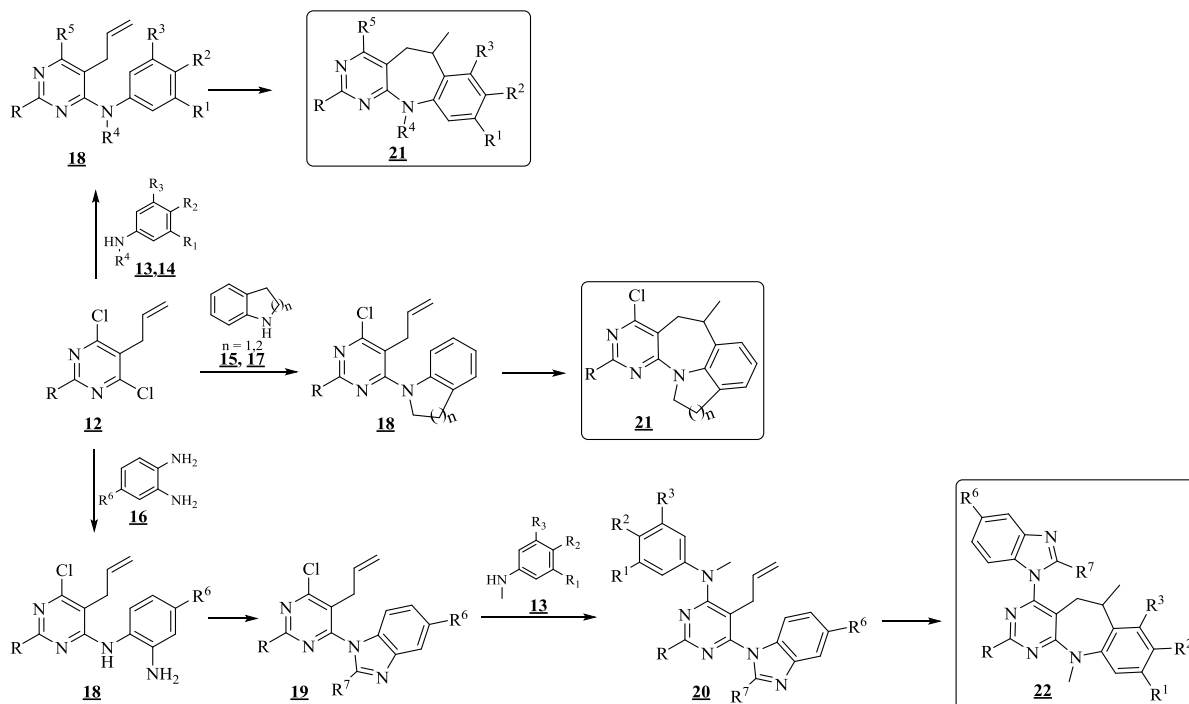
En resumen, la gran cantidad de inconvenientes que se presentaron durante la validación de cada una de las aproximaciones sintéticas diseñadas (rutas 1 a 5), llevaron a concluir que a ninguna de ellas, a pesar de su implícita sencillez, se les puede considerar como una alternativa práctica para acceder de manera expedita a las dianas de interés **I**, **VI** y **VIII**, razón por la cual, se decidió poner punto final a esta parte de la Tesis Doctoral, sin haberse logrado uno de los principales objetivos que fueron trazados al inicio de la investigación.

#### **4.2. SÍNTESIS Y POSTERIOR FUNCIONALIZACIÓN DE NUEVAS SERIES DE 5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS**

El segundo objetivo de esta tesis doctoral consistió en el diseño y puesta en marcha de una ruta de síntesis sencilla, basada en el potencial sintético de las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas, para desarrollar eficientemente nuevas baterías de derivados de la 5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **21**, compuestos que se pueden considerar como diaza-

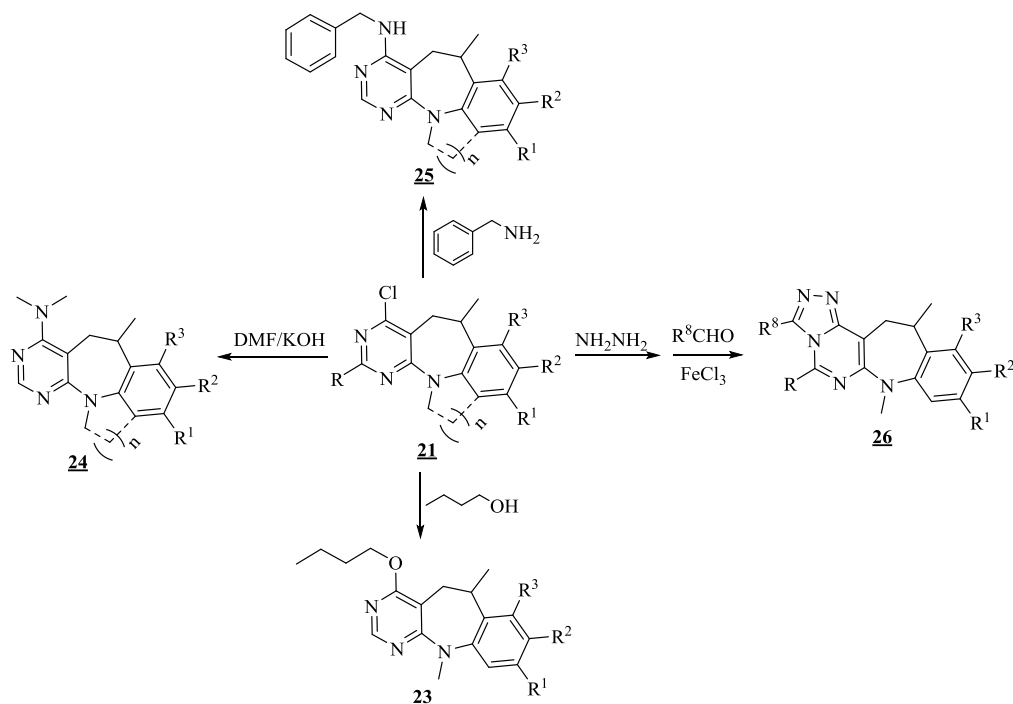
análogos del sistema de la dibenzo[*b,f*]azepina, en los cuales un anillo de benceno es reemplazado por uno de pirimidina. De la revisión bibliográfica quedó claro que son muy pocos los trabajos que han sido dedicados a este tipo de compuestos, pero también se constató que las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas no habían sido utilizadas como bloques de construcción de dicho sistema heterocíclico. Adicionalmente, y con el propósito de evaluar la versatilidad y el carácter general de las rutas de síntesis diseñadas, se decidió abordar la preparación de los nuevos híbridos moleculares del tipo dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina-benzimidazol **22**. Antes de entrar a discutir los detalles de las diferentes transformaciones químicas que condujeron a las dianas de interés **21** y **22**, en el Esquema 48 se presenta el enfoque sintético general que hizo posible su síntesis, el cual, como se puede apreciar, se fundamenta en dos reacciones clásicas ampliamente estudiadas: la sustitución nucleofílica aromática y la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.

**Esquema 48. Esquema sintético diseñado para la síntesis de las dianas de interés **21** y **22****



Asimismo, para ampliar el grado de diversidad estructural y, por ende, el número de moléculas de la quimioteca desarrollada en esta tesis doctoral, se realizaron algunas transformaciones químicas a las 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas sintetizadas **21**, que condujeron a la funcionalización de la posición C-4 con grupos de carácter nucleofílico (series **23–25**), destacándose la función hidracina, que sirve de puente para la construcción del nuevo sistema tetracíclico del tipo 12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26** (Esquema 49).

**Esquema 49. Síntesis de las benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas C-4 funcionalizadas **23–25** y construcción del nuevo sistema tetracíclico [1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26****



**4.2.1. Síntesis de las 5-alil-6-cloro-4-(amino-sustituido)pirimidinas **18a–u** precursoras.** Con el fin de obtener los precursores estratégicos **18a–u**, se prepararon previamente las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas **12a–c**, las *N*-metilanilinas **13b,c** y **13f,g** y la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil) anilina **14** precursoras. Para iniciar, las pirimidinas dicloradas **12a–c** se sintetizaron empleando las metodologías descritas por Dillon y

colaboradores y por Di Fabio y colaboradores,<sup>190,191</sup> que consisten en hacer reaccionar las correspondientes amidinas en forma de sal (acetato de formamidinio, o los hidroclouros de acetamidina o benzamidina) con el éster alildietilmalónico, para producir las 5-alil-4,6-dihidroxipirimidinas, las cuales, una vez aisladas, fueron transformadas en los productos de desoxiclорación **12a-c** mediante su tratamiento con oxiclорuro de fósforo. Luego, las *N*-metilanilinas **13b,c,e** y **13f,g** se prepararon siguiendo la metodología de amino-reducción desarrollada por Barluenga y colaboradores,<sup>192</sup> según la cual, las anilinas seleccionadas se hacen reaccionar con paraformaldehído en la presencia de metóxido de sodio en metanol anhidro, para generar las correspondientes iminas intermediarias, las que, a continuación, se reducen con un exceso de borohidruro de sodio. Aplicando esta metodología, se obtuvieron las mono-*N*-metilanilinas esperadas **13b,c,e** y **13f,g**, como productos únicos y con rendimientos del 62-94%. Finalmente, para obtener la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)anilina precursora **14**, la anilina disuelta en tolueno fue tratada con el hidrocloуро de la 3-cloro-*N,N*-dimetilpropanamina en la presencia de carbonato de sodio, según la metodología de Wright y colaboradores.<sup>193</sup> Bajo estas condiciones de reacción, se aisló únicamente el producto esperado con un rendimiento del 72%.

Con las dicloroalilpirimidinas precursoras **12a-c** y los compuestos amínicos seleccionados (las *N*-metilanilinas **13a-g**, la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)anilina **14**, la indoleina **15**, la tetrahydroquinolina **17** y las 1,2-fenilendiaminas **16a,b**) en las manos, el siguiente paso a fue la optimización de las condiciones de la reacción de aminólisis que garantizaran el acceso efectivo a las 5-alil-6-cloro-4-(amino-sustituido)pirimidinas **18a-u**, compuestos éstos que son los verdaderos precursores claves para la formación del anillo de azepina.

Para encontrar las condiciones óptimas de aminólisis, se tomó como modelo la reacción entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a** y la *N*-metilanilina **13a**. Se llevaron a cabo diferentes ensayos con cantidades equimolares de los dos reactivos y variando la fuerza de la base, que en todos los casos se usó en un pequeño exceso, así como la naturaleza del disolvente (ver Tabla 2). Los crudos de cada uno de los ensayos fueron purificados de manera individual por cromatografía en columna, y las fracciones obtenidas analizadas por GC-MS y RMN, lo que

permitió determinar que éstas correspondían, en todos los casos, a los productos de partida sin reaccionar y a los de aminólisis de mono- y/o di-sustitución **18a** y **18a'**, respectivamente.

**Tabla 2. Condiciones de reacción examinadas para la reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a** con la *N*-metilanilina **13a****

Solvente	Base	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)* <b>18a/18a'</b>
THF	NaH	4	Reflujo	0/34
Acetonitrilo	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48	Reflujo	30/15
EtOH (sistema abierto)	DIPEA	84	Reflujo	44/18
EtOH (tubo sellado)	DIPEA	48	110	65/0

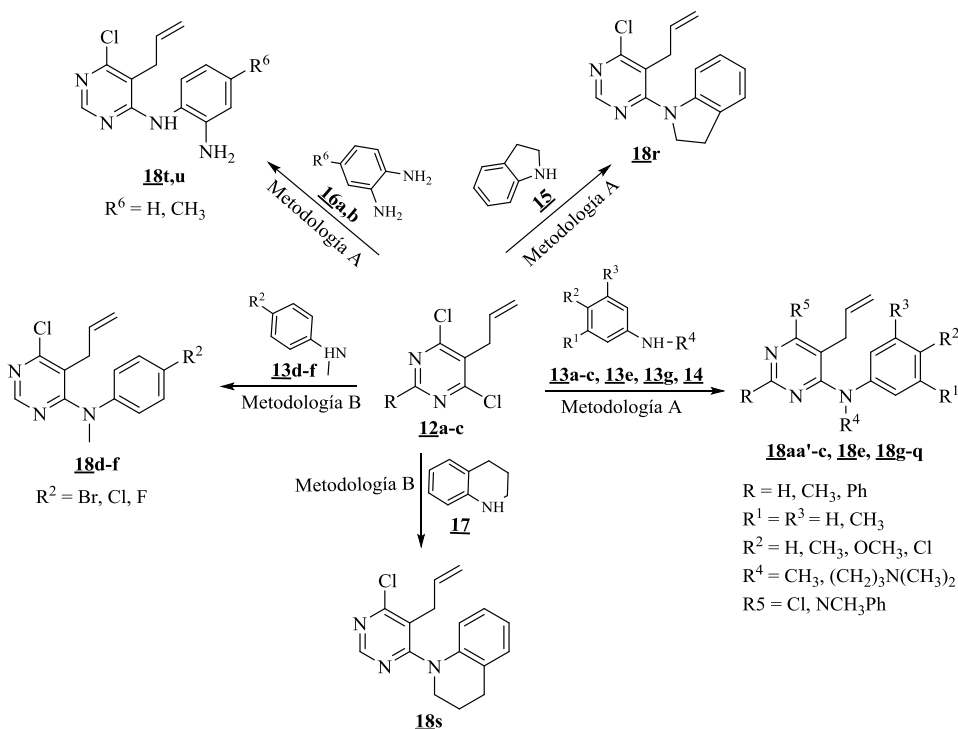
\*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de la purificación por cromatografía en columna de los crudos de la reacción

Como lo indican los datos reportados en la Tabla 2, cuando la reacción fue promovida con las bases inorgánicas hidruro de sodio y carbonato de potasio, los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, ya que con hidruro de sodio se formó exclusivamente el producto de doble sustitución, mientras que con carbonato de potasio se formaron los productos de monoaminólisis **18a** (mayoritario) y diaminólisis **18a'** (minoritario), pero con bajos rendimientos; también se formaron otros productos de descomposición que se quedaron retenidos en la columna cromatográfica durante el proceso de separación. Cuando se empleó etanol absoluto como disolvente y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base, el rendimiento de la aminólisis mejoró notablemente, especialmente cuando la reacción se realizó a 110 °C en un tubo de un sintetizador en paralelo, sellado y a presión autógena; en estas condiciones, se formó exclusivamente el producto de monoaminólisis **18a** con un rendimiento del 65% (Esquema 50).

Estas mismas condiciones de reacción (Metodología A), fueron empleadas para realizar la aminólisis de **12a-c** con las restantes *N*-alquilaminas **13a-c**, **13e**, **13g** y **14**, así como con la

indoleina **15**, y las 1,2-fenilendiaminas **16a,b**, obteniéndose, en estos casos, como productos exclusivos, y después de 24–72 horas de reacción, las correspondientes 5–alil–6–cloro–4–aminopirimidinas **18b,c**, **18e**, **18g–q**, **18r** y **18t,u** con rendimientos del 30–89%.

### Esquema 50. Síntesis de las 5–alil–6–cloro–4–aminopirimidinas **18a–u** precursoras



**Metodología A:** EtOH, DIPEA (1.3 mmoles), 110 °C, 24-72 h, tubo sellado. **Metodología B:** DIPEA (1.3 mmoles), sin disolvente, MW, 155-170 °C, 45-60 min, potencia max. 300 W.

Se sabe que los rendimientos y tiempos de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática ( $S_{\text{N}}\text{Ar}$ ) están influenciados por diferentes factores como la fuerza del nucleófilo, la naturaleza del disolvente utilizado, la fortaleza de la base que cataliza la reacción, y, en el caso particular de las pirimidinas, por el carácter electrodeficiente de los carbonos C4 y C6 del anillo, que se acentúa o disminuye en virtud de la naturaleza de sus sustituyentes y del sustituyente del carbono adyacente C5. En las 5–alil–4,6–dicloropirimidinas **12a–c** empleadas, la electrofilia de los carbonos C4 y C6 no es tan marcada como en pirimidinas sustituidas por grupos fuertemente electroattractores. En estos tres compuestos (**12a–c**), la electrodeficiencia de los carbonos C4 y C6 se ve acentuada por el efecto inductivo electroattractor que ejercen los dos átomos de cloro sustituyentes; pero este efecto no es muy

fuerte porque se contrarresta por el efecto mesomérico por el cual los mismos átomos de cloro le ceden densidad electrónica, y porque el carbono C5 está sustituido por un grupo alilo, que no ejerce ningún efecto electrónico significativo. La moderada electrofilia de estos dos carbonos en **12a–c**, sumado al hecho que se emplearon nucleófilos neutros y una base débil como la DIPEA, fueron las causas por las cuales las reacciones de aminólisis estudiadas requirieron tiempos prolongados y produjeron los productos deseados con rendimientos entre moderados y buenos.

De los rendimientos obtenidos para los productos de aminólisis entre **12a–c** y las *N*-metilanilinas **13a–c**, **13e**, **13g**, y de los tiempos de reacción registrados (Tabla 3), se puede inferir que esta reacción está fuertemente influenciada por la naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático de las diferentes *N*-metilanilinas, que son los que determinan su grado de basicidad. Esta es la causa más probable de que la aminólisis de las pirimidinas **12a,b** con la anilina *para*-cloro sustituida **13e** registrara el mayor tiempo (72 horas) y los menores rendimientos (40% para el producto **18e** y 33% para el producto **18k**), y que con la pirimidina 2-fenilo sustituida **12c** no transcurriera en absoluto. En contraste, a la aminólisis de las pirimidinas **12a–c** con la anilina *para*-metoxi sustituida **13c** le corresponden los rendimientos más elevados y los menores tiempos de reacción.

Como el rendimiento de la reacción de aminólisis demostró estar fuertemente influenciado por la nucleofilicidad (basicidad) de las *N*-metilanilinas usadas, se decidió, con el fin de ampliar los alcances de dicha reacción, estudiar la aminólisis de la dicloroalilpirimidina **12a** con otras aminas como la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)anilina **14**, la indoleina **15**, las *orto*-fenilendiaminas **16a,b** y la tetrahydroquinolina **17**. Con la indoleina **15** y las diaminas **16a,b** se obtuvieron los productos esperados **18r** y **18t,u** respectivamente, con rendimientos aceptables y en tiempos de reacción comparables con los de las *N*-metilanilinas sustituidas por grupos electrodonadores (24 y 36 horas, respectivamente); se estableció, adicionalmente, que la aminólisis de **12a** con la 4-metilbenceno-1,2-diamina **16b** fue totalmente regioselectiva con formación exclusiva de un único regioisómero de los dos probables, la *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-4-metilbenceno-1,2-diamina **18u**.

Tabla 3. Tiempos de reacción y rendimientos para la síntesis de las 5-alil-6-cloro-4-(arilmetilamino)pirimidinas **18a-u**

Compuesto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Metodología	Tiempo de reacción	Rendimiento*	
<b>18a</b>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	----	A	48 h	65	
<b>18b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	24 h	85	
<b>18c</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	24 h	89	
<b>18d</b>	H	H	Br	H	CH <sub>3</sub>	-----	B	50 min	56	
<b>18e</b>	H	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	-----	A/B	72 h/50 min	40/55	
<b>18f</b>	H	H	F	H	CH <sub>3</sub>	-----	B	45 h	42	
<b>18g</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-----	A	48 h	61	
<b>18h</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	48 h	62	
<b>18i</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	24 h	74	
<b>18j</b>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	24 h	82	
<b>18k</b>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	72 h	33	
<b>18l</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-----	A	48 h	56	
<b>18m</b>	Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	48 h	64	
<b>18n</b>	Ph	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	24 h	73	
<b>18o</b>	Ph	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-----	A	24 h	79	
<b>18p</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-----	A	48 h	61	
<b>18q</b>	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		A	72 h	30	
<b>18r</b>	----	Indolein-1-il						A	24 h	85
<b>18s</b>	----	Tetrahydroquinolin-1-il						A/B	48 h/60 min	0/40
<b>18t</b>	----	----	----	----	----	H	A	36 h	73	
<b>18u</b>	----	----	----	----	----	CH <sub>3</sub>	A	36 h	79	

\*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de la purificación por cromatografía en columna

Sorpresivamente, de la reacción entre **12a** y la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)anilina **14** se obtuvo la aminopirimidina esperada **18q** con tan sólo un rendimiento del 30%, mientras que con la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **17** la reacción no transcurrió en absoluto. En este último caso, la nula reactividad de **17** no puede estar asociada a su basicidad, pues ésta es muy similar a la de la indoleina **15** y a la de la *N*-metilanilina **13a** (valores de pKa de 4.84 para **13a**,<sup>194</sup> 4.9 para **15**,<sup>195</sup> y 5.0 para **17**<sup>195</sup>), pero sí podría tener su origen en la rápida interconversión entre las dos posibles conformaciones de semisilla que adopta el anillo piperidínico de la tetrahydroquinolina, que va acompañada de la inversión del átomo nitrógeno,<sup>196</sup> lo que traería consigo una menor disponibilidad del par de electrones para realizar cualquier ataque nucleofílico, en contraste con la mayor disponibilidad del par electrónico del nitrógeno de la indoleina, en cuya estructura el anillo de cinco miembros posee menos libertad conformacional, limitándose a una conformación plegada que no involucra la inversión del átomo de nitrógeno presente en la estructura.

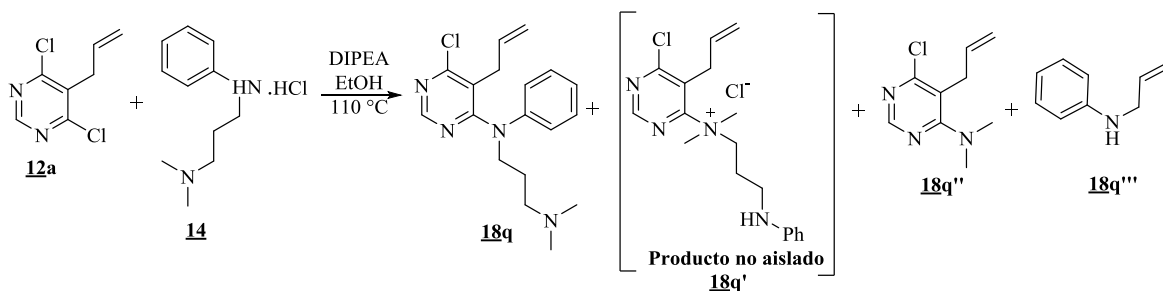
Con el fin de subsanar las limitaciones de la metodología A, restringida a anilinas con sustituyentes electrodonadores, se decidió explorar otras alternativas que iban encaminadas a ampliar los alcances de la reacción de aminólisis con anilinas halógeno sustituidas, y a realizar efectivamente la sustitución de **12a** con la tetrahydroquinolina **17**. Inicialmente, tomando como modelo la reacción entre **12a** y la 4-cloro-*N*-metilanilina **13e**, se llevaron a cabo varios ensayos variando la fuerza de la base y la naturaleza del disolvente (NaH en THF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetonitrilo y *t*-butóxido en *t*-butanol), opciones éstas que ya habían demostrado su poca efectividad cuando se realizó la optimización inicial (Tabla 2), y que nuevamente, como se preveía, todas resultaron infructuosas.

Por esta razón, a continuación, la atención se centró en la promoción de la reacción de aminólisis entre **12a** y **13e** con radiación de microondas (Método B), y, afortunadamente, bajo las nuevas condiciones exploradas, la reacción transcurrió de manera satisfactoria. Así, en 50 minutos, a una temperatura de 155 °C y una potencia máxima de 300W, y en ausencia de disolvente, el producto **18e** se obtuvo con un rendimiento del 55%, que es mejor que el 40% con que se obtuvo **18e** después del prologado tiempo de calentamiento (72 horas),

cuando la reacción fue promovida con calentamiento convencional (ver tabla 3). La metodología B se hizo extensiva a la aminólisis de la dicloroalilpirimidina **12a** con las *N*-metilanilinas *para*-bromo y *para*-flúor sustituidas **13d** y **13f**, y también con la tetrahydroquinolina **17**, obteniéndose las aminopirimidinas **18d**, **18f** y **18s** con rendimientos aceptables (40–56%), en tiempos de reacción entre 45 y 60 minutos, y evitando el uso de disolventes. El único inconveniente de esta nueva metodología fue que, en todos los casos, se formaron, como productos colaterales, los productos de aminólisis con el doble enlace del fragmento alilo isomerizado **18d'**, **18f'** y **18s'**, con lo cual se disminuyó el rendimiento de los productos de interés (los datos físico-químicos y espectroscópicos de estos productos isomerizados están reportados en la parte experimental).

La reacción de aminólisis entre **12a** y la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)anilina **14** presentó los mayores inconvenientes, pues en ninguna de las condiciones exploradas (NaH en THF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetonitrilo, *t*-butóxido de potasio en *t*-butanol, HCl usando una mezcla EtOH:agua como disolvente, y calentamiento por microondas a diferentes temperaturas en ausencia de disolvente), fue posible obtener la aminopirimidina **18q** con un rendimiento superior al 30%, que fue el que se obtuvo a través de la metodología A. Este moderado rendimiento se explica porque, además del producto esperado **18q**, se presume que se formó mayoritariamente el cloruro de 5-alil-6-cloro-*N,N*-dimetil-*N*-(3-(fenilamino)propil)pirimidin-4-amonio **18q'** (Esquema 51), como resultado de la sustitución de uno de los dos átomos de cloro presentes en **12a** por el nitrógeno terciario más básico de los dos presentes en la estructura de **14**, y, por lo tanto, el más apto para llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica aromática. No obstante la mayor basicidad de este nitrógeno con hibridación  $sp^3$  y conectado a fragmentos alifáticos, frente al otro nitrógeno con hibridación pseudo  $sp^3-sp^2$  y conectado a un anillo de benceno, se esperaba que al estar trisustituido estos sustituyentes alifáticos por efectos conformacionales podrían crear el suficiente impedimento estérico para minimizar el ataque nucleofílico por parte de este nitrógeno, pero, al parecer, esto no fue lo que sucedió.

**Esquema 51. Reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a** con la  $N^1,N^1$ -dimetil- $N^3$ -fenilpropano-1,3-diamina **14****

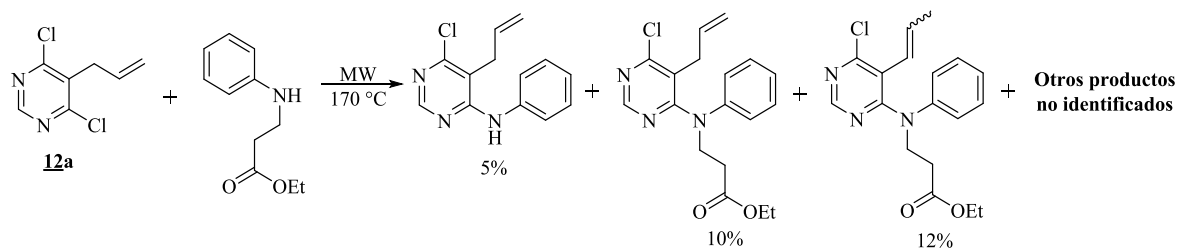


Aunque la identidad de **18q'** no se pudo comprobar directamente, porque nunca se llegó a aislar debido a que por su polaridad quedaba retenido en la columna cromatográfica durante el proceso de purificación por cromatografía en columna, o disuelto en el agua, en el caso de las reacciones que por la naturaleza de la base empleada debían extraerse, su formación sí se puede inferir de los dos productos adicionales que se aislaron e identificaron, la 5-alil-6-cloro- $N,N$ -dimetilpirimidin-4-amina **18q''** y la  $N$ -alilnilina **18q'''**, cuyas formaciones sólo se pueden explicar sobre la base de la existencia de **18q'**, como resultado de una eliminación de tipo Hoffman promovida por la DIPEA.

Como una alternativa para la preparación de la aminopirimidina **18q**, considerada como el precursor idóneo para la síntesis expedita de diaza-análogos del antidepresivo imipramina, una de las principales pretensiones de la presente investigación doctoral, se decidió evaluar la reacción de aminólisis entre **12a** y el 3-(fenilamino)propanoato de etilo (Esquema 52). Esta nueva opción, si bien implicaría más etapas para acceder a las dianas finales de interés, eliminaría la posibilidad de las dos sustituciones competitivas observadas, y produciría el producto de aminólisis con un mejor rendimiento. Al igual que con las aminólisis anteriores, se ensayaron diferentes condiciones de reacción, que incluyeron diferentes combinaciones de la base y los disolventes, pero, desafortunadamente, en todos los casos, se recuperaron inalterados los dos sustratos de partida. Se intentó también aplicar las condiciones de la metodología B (calentamiento a 170 °C asistido por irradiación con microondas), pero, en estas condiciones, si bien la aminólisis transcurrió, se formaron múltiples productos, entre

los cuales se lograron identificar, además del producto deseado (que se obtuvo con un rendimiento muy pobre de sólo el 10%), el 3-((5-alil-6-cloropirimidin-4-il)(fenil)amino)propanoato de etilo (10%), su producto isomerizado, el 3-((6-cloro-5-(prop-1-en-1-il)pirimidin-4-il)(fenil)amino)propanoato de etilo (12%), y la 5-alil-6-cloro-*N*-fenilpirimidin-4-amina (5%), esta última como resultado de la eliminación de una molécula de acrilato de etilo desde el producto de interés (Esquema 52).

**Esquema 52. Reacción de aminólisis entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a y el 3-(fenilamino)-propanoato de etilo**



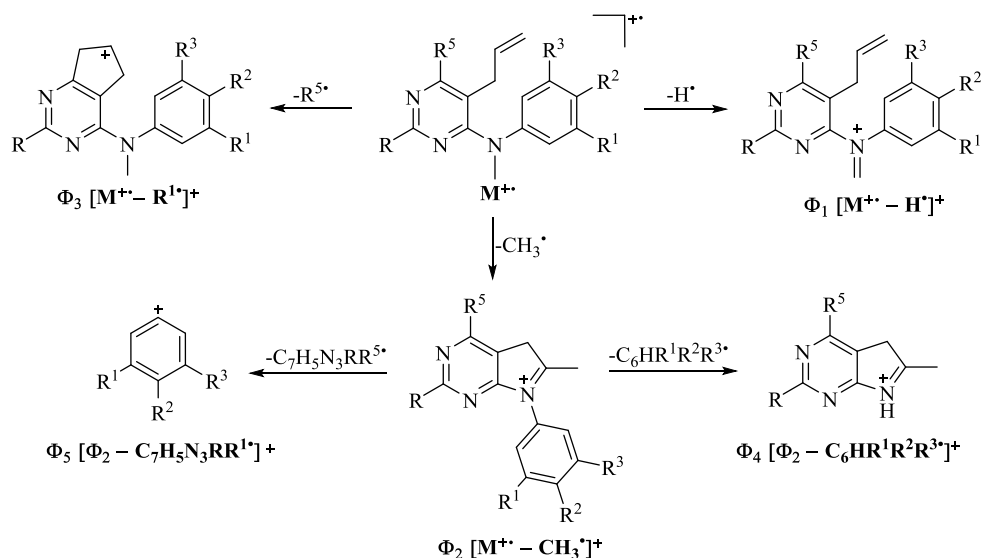
A la luz de estos últimos resultados, y sin haber conseguido mejorar los rendimientos del producto **18q**, pero con la satisfacción de que las demás aminopirimidinas de la serie **18** se habían obtenido de manera exitosa, se tomó la decisión de no continuar con las reacciones de aminólisis previstas entre las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas **12a-c** y otras *N*-(3-dimetilaminopropil)anilinas u otros 3-(fenilamino)propanoatos de etilo, para aunar todos los esfuerzos en la puesta en marcha de la siguiente etapa de la ruta de síntesis diseñada.

Los productos **18a-u** fueron caracterizados por IR, MS y RMN. El primer indicio de su identidad se encuentra en sus espectros de IR (anexos G.1, G.4 y G.8), en los que se constata la presencia de las bandas de absorción características del fragmento alilo: la banda de baja intensidad, correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=C, en 1599–1642 cm<sup>-1</sup>, y la banda de intensidad media correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C–H, en 908–940 cm<sup>-1</sup> para alquenos monosustituídos. Un rasgo muy distintivo de los espectros de IR de estos compuestos, es que la región de grupos funcionales comprendida entre 1350 y 1550 cm<sup>-1</sup> es muy compleja; en esta región se registran varias bandas de

vibración muy intensas, de las cuales la única que puede asignarse sin ambigüedad es la correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces C=N/C=C características del esqueleto de pirimidina, y que se registra en 1542–1556 cm<sup>-1</sup>. En los espectros de IR de las diaminas **18t,u** (anexo G.8), como es de esperarse, además de las bandas recién mencionadas, se registran, aunque solapadas, las bandas de absorción anchas y de baja intensidad de la vibración de tensión del enlace N–H, tanto del grupo amino primario como del grupo amino secundario, en 3284 y 3279 cm<sup>-1</sup>, para **18t** y **18u**, respectivamente. En los espectros de IR de los metoxiderivados **18c**, **18j** y **18o** es posible también distinguir claramente las bandas de vibración de tensión de los enlaces C–O–C, a 1172–1182 cm<sup>-1</sup> y a 1031–1033 cm<sup>-1</sup>, para carbonos aromáticos y carbonos primarios respectivamente.

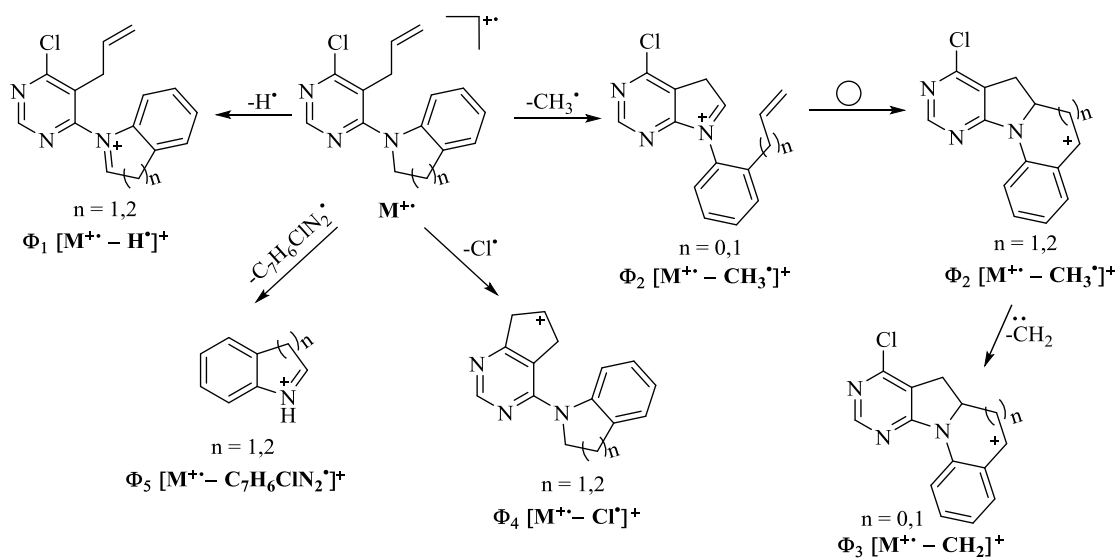
Los espectros de masas de **18a–u** (anexos G.2, G.5 y G.9) también corroboraron su formación, al registrar los picos de los iones moleculares, cuyas unidades de relación masa–carga  $m/z$  coinciden con el peso molecular de las correspondientes fórmulas moleculares. La pérdida de un átomo de hidrógeno y de los radicales metilo y del sustituyente R<sup>5</sup> del anillo pirimidínico, que dan origen a los iones fragmento  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ , y  $\Phi_3$  ( $\Phi_4$  para **18r,s**), respectivamente, son comunes en la fragmentación de los iones moleculares de los compuestos **18a–p** y **18r–u**. El ión pico de base para los derivados **18aa'**, **18g**, y **18s** corresponde al catión  $\Phi_1$ , mientras que para los derivados **18c** y **18o**, sus iones picos de base corresponden a los mismos iones moleculares. Para todos los demás compuestos de esta serie (**18b–f**, **18h–p**, **18r** y **18t,u**), el ión pico de base corresponde al catión  $\Phi_2$ , representado con una estructura probable de tipo 5*H*–pirrolo[2,3-*d*]pirimidin–7–io. Para los compuestos **18aa'–p**, el catión  $\Phi_2$  decae por la pérdida de una molécula de bencino y/o una especie neutra derivada de la 6–metil–5*H*–pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, generando los correspondientes iones fragmento  $\Phi_4$  y  $\Phi_5$  (ver Esquema 53). Para el compuesto **18d**, los iones fragmento se registran por pares de intensidades muy similares, en concordancia con la presencia de un átomo de bromo en la estructura, cuya abundancia isotópica (<sup>79</sup>Br y <sup>81</sup>Br) se encuentra en prácticamente igual proporción.

**Esquema 53. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos 18aa'-p**



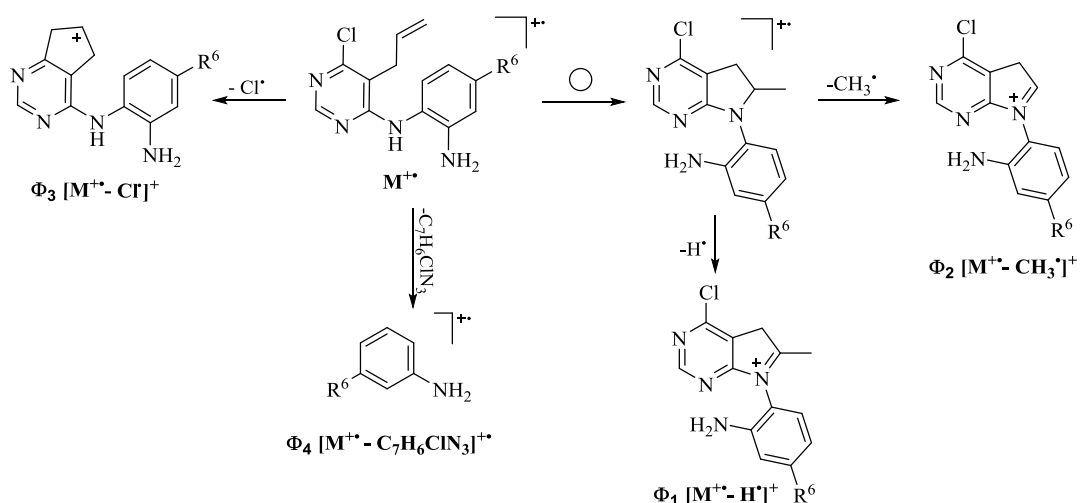
Para los iones moleculares de los compuestos 18r,s es característica, además de las pérdidas ya descritas, la eliminación de un carbeno desde el ión fragmento  $\Phi_2$ , que condiciona la formación de los cationes  $\Phi_3$ ; asimismo, se registran los cationes  $\Phi_5$  de los tipos 3*H*-indolio (para 18r) y 3,4-dihidroquinolinio (para 18s) (ver Esquema 54).

**Esquema 54. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los compuestos 18r,s**



Por su parte, los iones moleculares de las  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diaminas **18t,u**, además de las tres fragmentaciones características para toda esta serie de compuestos, experimentan una ruptura  $\alpha$  al nitrógeno del fragmento 1,2-bencenodiamina que está directamente unido al núcleo de la pirimidina, con migración de hidrógeno, para generar el catión radical anilinio  $\Phi_4$  (ver Esquema 55).

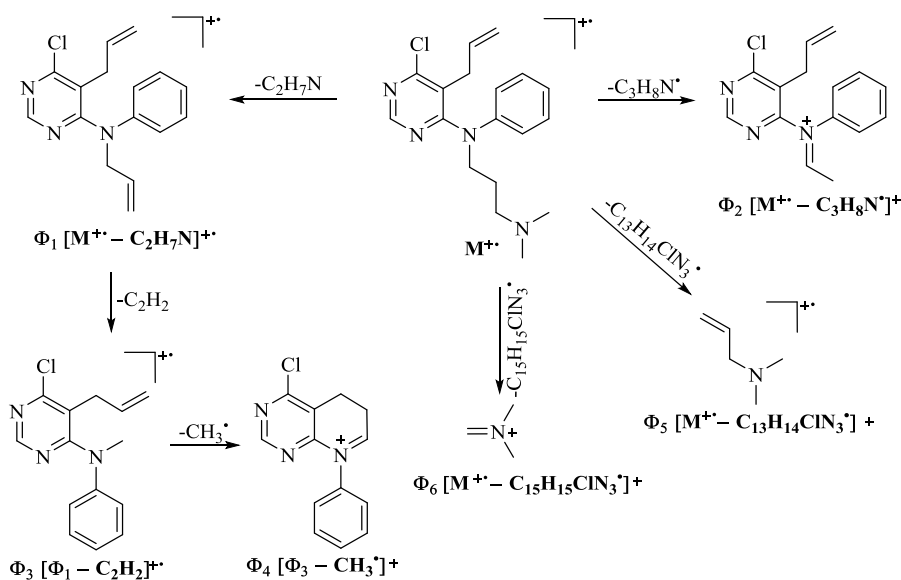
**Esquema 55. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diaminas **18t,u****



El ión molecular del compuesto **18q**, de otra parte, experimenta un patrón de fragmentación totalmente diferente, el cual involucra principalmente al fragmento 3-dimetilaminopropilo. Así, mediante la pérdida de una molécula de  $N,N$ -dimetilamina desde el ión molecular, se genera el catión radical  $\Phi_1$ , el cual, a su vez, y mediante la pérdida de una molécula de acetileno, decae y genera el catión radical 5-alil-6-cloro- $N$ -metil- $N$ -fenilpirimidin-4-aminio  $\Phi_3$ , a partir del cual se pierde un radical metilo que condiciona la formación del catión de tipo 4-cloro-8-fenil-5,6-dihidropirido[2,3- $d$ ]pirimidin-8-ilo  $\Phi_4$ . El ión molecular, mediante una ruptura  $\beta$  con relación al átomo de nitrógeno alifático, también decae por dos canales de fragmentación; por el primero, pierde 58 unidades de masa para transformarse en el catión  $\Phi_2$ , y por el segundo, pierde 272 unidades de masa para formar el catión  $N,N$ -dimetil- $N$ -metilenamonio  $\Phi_6$ , que es el ión pico de base. Finalmente, bien mediante una

ruptura  $\alpha$  al nitrógeno que sirve de puente entre los dos anillos aromáticos, o bien mediante un reordenamiento McLafferty, se genera el catión radical  $N,N$ -dimetilalilaminio  $\Phi_5$ . La posible ruta de fragmentación del ión molecular del compuesto **18q** se muestra en el Esquema 56.

**Esquema 56. Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular de la  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)- $N^3,N^3$ -dimetil- $N^1$ -fenilpropano-1,3-diamina **18q****



El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexos G.6 y G.10), proporcionó las masas exactas y las correspondientes fórmulas condensadas de los iones moleculares de esta serie de compuestos (ver Parte Experimental).

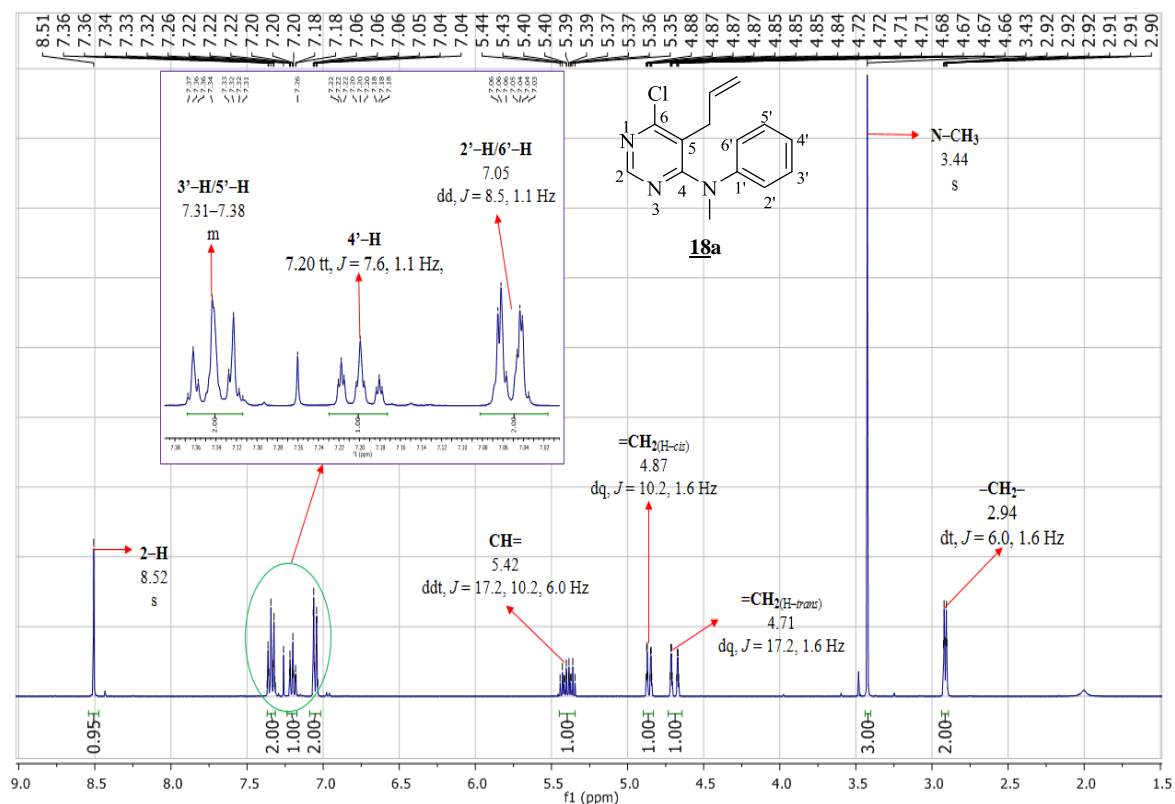
Los espectros de RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$  (anexos G.3, G.7 y G.11), en conjunto con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear  $^1H$ - $^1H$  COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC, corroboraron de manera concluyente la identidad de las aminopirimidinas **18a-u**. En sus espectros de RMN  $^1H$  se registran las señales generadas por los protones de los diferentes sustituyentes del anillo de pirimidina: los protones del fragmento alilo conectado al carbono 5-C, los protones de los sustituyentes del carbono 2-C, y, finalmente, las señales correspondientes a los protones de los sustituyentes arilamina

conectados al carbono 4-C (4-C y 6-C para la pirimidina disustituída **18a'**). Las señales de los protones del fragmento alilo son comunes para todo el conjunto de compuestos **18a-u**, registrándose en los espectros de la siguiente manera: los protones del metileno enlazado directamente al anillo de pirimidina resuenan como un doblete de tripletes (dt) centrado en 2.86–3.59 ppm, el metínico resuena como un doblete de doblete de tripletes (ddt) centrado en 5.38–5.95 ppm, y los protones *cis* y *trans* del metileno terminal (=CH<sub>2</sub>), respecto del protón metínico, resuenan como doblete de cuartetos (dq) centrados en 4.73–5.29 ppm y 4.42–5.24 ppm, respectivamente, excepto para el compuesto **18u**, en el que las señales de estos protones se solapan y generan un multiplete que se registra en 5.23–5.32 ppm. En la región aromática de los espectros, en el rango de 6.58–7.62 ppm, se registran las señales de los protones aromáticos del benceno del grupo arilamina, cuyo número y multiplicidades depende del patrón de sustitución.

Además de las anteriores señales que son comunes en todos los espectros, cada grupo de sustituyentes sobre los carbonos pirimidínicos 2-C y 4-C genera sus señales particulares que aportan pruebas irrefutables de su identidad. Como ejemplo comparativos, en la Figuras 31, 32, 33 y 34 se reproducen los espectros de RMN <sup>1</sup>H con algunas expansiones, haciendo especial énfasis en sus señales distintivas, de cuatro de las aminopirimidinas sintetizadas: la 5-alil-6-cloro-4-((fenil)metilamino)pirimidina **18a**, la *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-dimetil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina **18q**, la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)indolina **18r** y la *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diamina **18t**. En estos espectros se aprecia muy bien que las multiplicidades y los desplazamientos químicos de los protones alílicos y aromáticos de estas aminopirimidinas se diferencian muy poco; lo mismo se puede decir de la señal del protón 2-H, que se registra como un singulete en 8.52, 8.46, 8.49 y 8.35 ppm, para **18a**, **18q**, **18r** y **18t**, respectivamente.

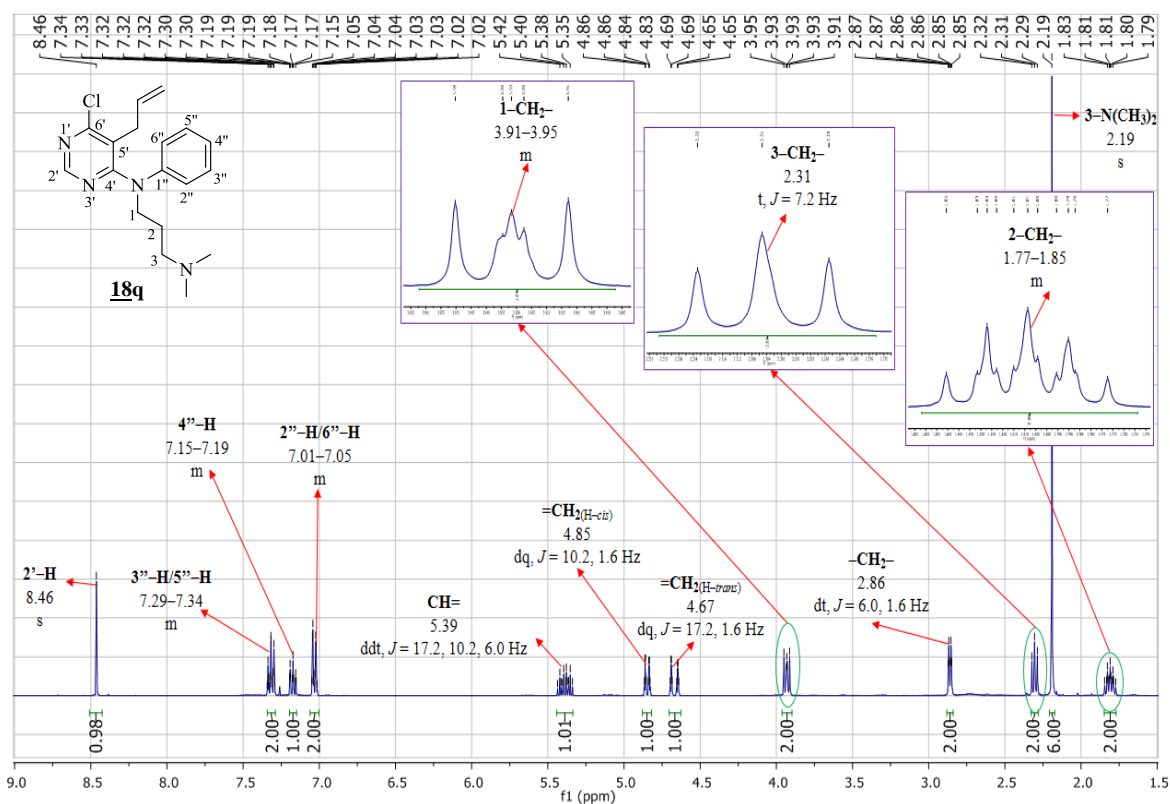
En el espectro de **18a** (figura 31), la única señal distintiva con relación a los otros tres espectros tomados como ejemplos, es la del singulete del metilo (N-CH<sub>3</sub>), que se registra en 3.44 ppm.

Figura 31. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 5-alil-6-cloro-4-((fenil)metilamino)pirimidina **18a**



Lo particular del espectro del compuesto **18q** (figura 32) son las señales generadas por los protones del fragmento dimetilaminopropilo, las cuales aparecen en las regiones de campo alto y medio del espectro, y cuyas asignaciones se hicieron de la siguiente manera: el multiplete que se encuentra centrado en 1.77–1.85 ppm fue asignado a los protones metilénicos del carbono intermedio ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), el singulete que se encuentra centrado en 2.19 ppm fue asignado a los protones de los dos grupos metilo unidos al átomo de nitrógeno, el triplete que está centrado en 2.31 ppm fue asignado a los protones metilénicos del carbono adyacente al átomo de nitrógeno, y, por último, el multiplete que se registra en 3.91–3.95 ppm fue asignado a los protones metilénicos del carbono enlazado al átomo de nitrógeno exocíclico de la pirimidina.

**Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la  $N^1$ -(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)- $N^3,N^3$ -dimetil- $N^1$ -fenilpropano-1,3-diamina **18q****



En el caso del espectro de **18r** (figura 33), sus señales distintivas aparecen también en la región alifática, en donde se registran dos tripletes, en 4.13 y 3.13 ppm, ambos con una constante de acoplamiento vecinal de 8.1 Hz, que corresponden a los dos metilenos ( $2\text{-CH}_2\text{-}$  y  $3\text{-CH}_2\text{-}$ , respectivamente) del anillo de cinco miembros de la indoleina.

Finalmente, para la diamina **18t**, la particularidad de su espectro (figura 34) es la presencia de dos singuletes anchos generados por los dos grupos amino primario y secundario, presentes en su estructura, los cuales se registran en 6.47 y 3.68 ppm, respectivamente.

Figura 33. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)indolina **18r**

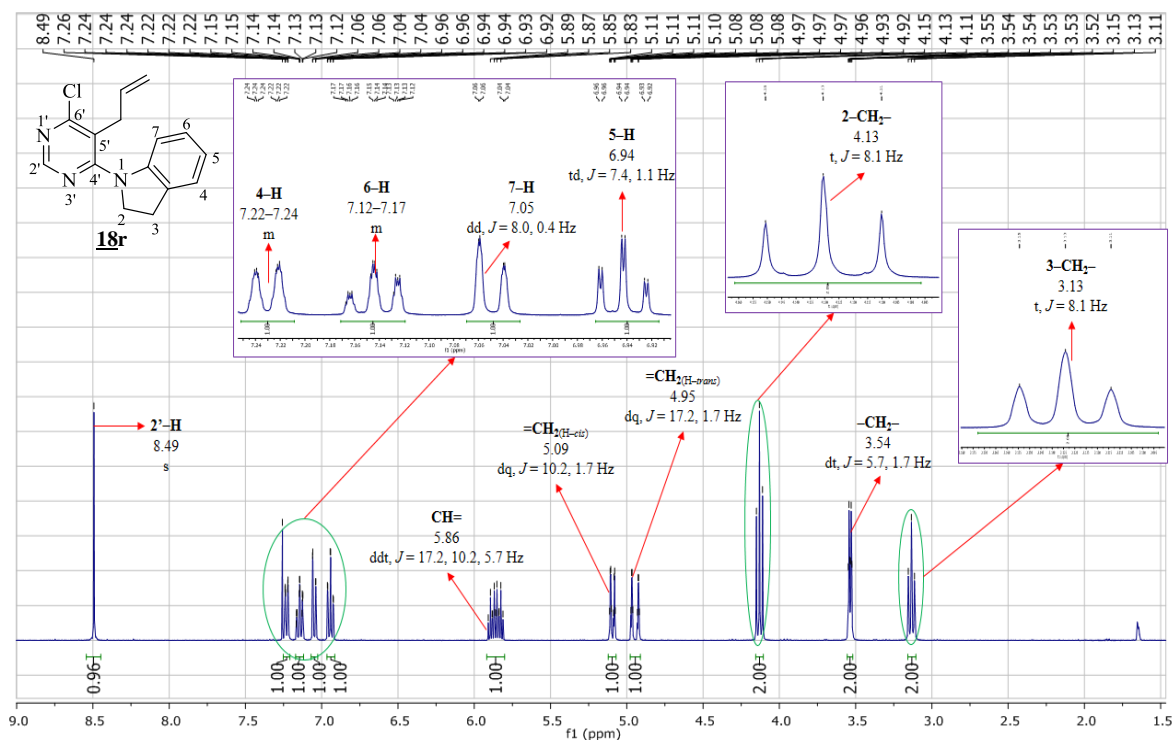
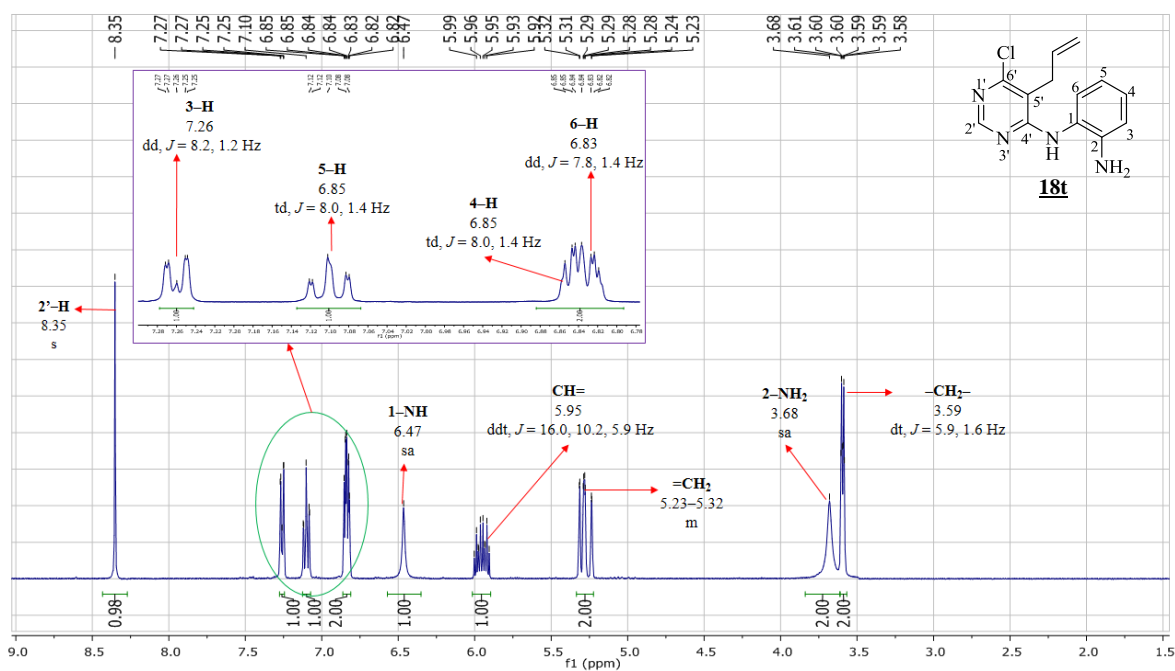
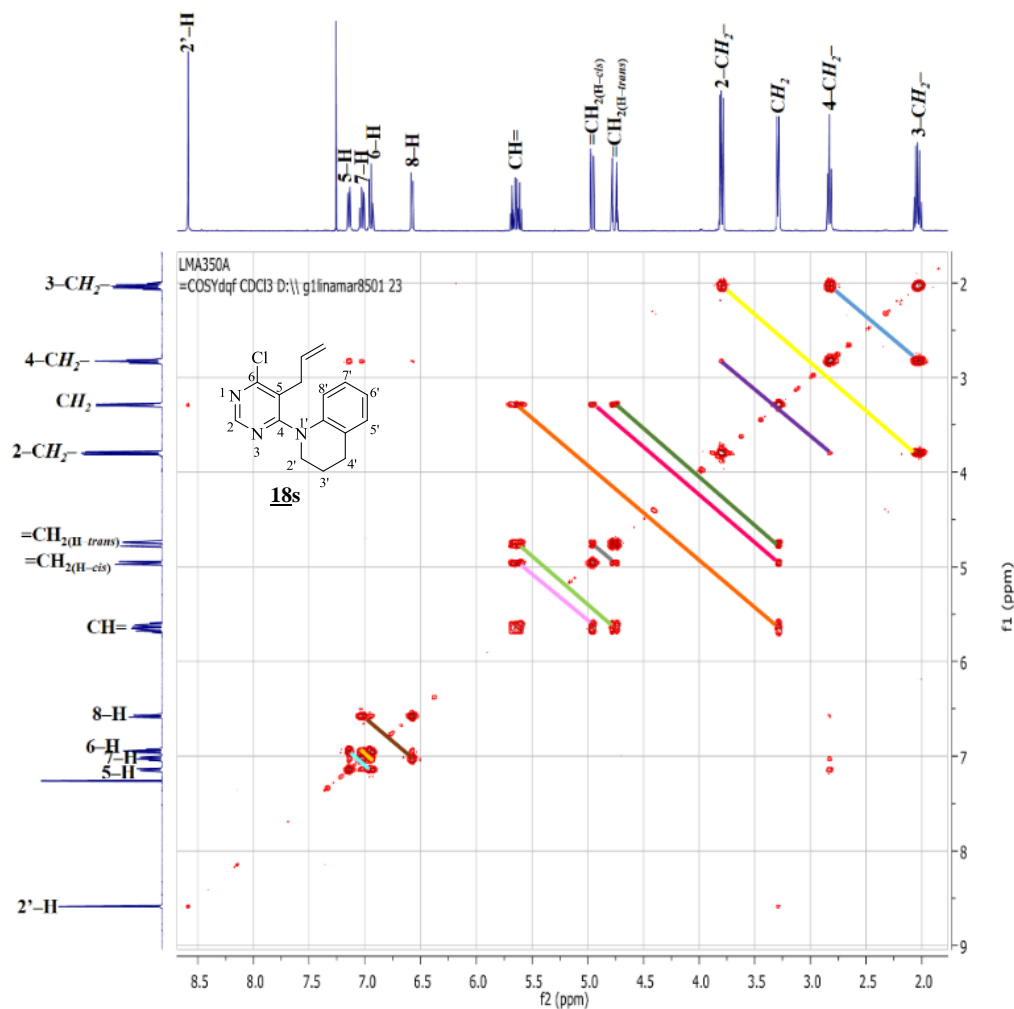


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benzeno-1,2-diamina **18t**



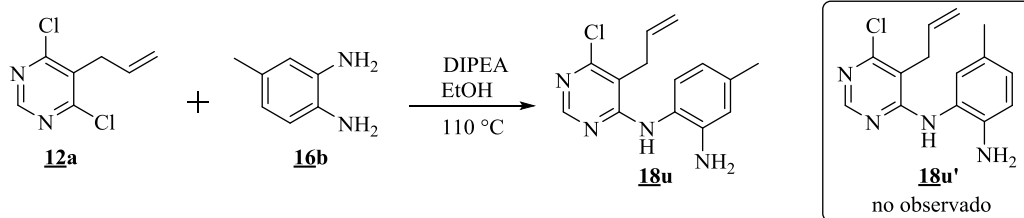
Las asignaciones de los protones alifáticos y aromáticos de los compuestos **18a-u** se corroboraron con la ayuda de sus espectros de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 35 se reproduce el espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **18s**, en el que con líneas coloreadas se resaltan las mutuas correlaciones vecinales, geminales y a más de tres enlaces de los diferentes protones de la molécula. Así, la interacción de los protones metilénicos 3- $\text{CH}_2$  con los protones metilénicos 4- $\text{CH}_2$  se ha resaltado con una línea azul, y con una línea amarilla, la interacción con los protones metilénicos 2- $\text{CH}_2$ , mientras que la interacción de tipo W entre estos últimos protones y los metilénicos 4- $\text{CH}_2$  se resalta con la línea púrpura. Para los protones aromáticos de este mismo fragmento, la interacción *orto* entre los protones 7-H y 8-H se resalta con la línea marrón, y con una línea aguamarina, la interacción entre los protones 5-H y 6-H, y, finalmente, con una línea amarillo pardo, la correlación entre los protones 6-H y 7-H. Por último, las correlaciones entre los diferentes protones del fragmento alilo se resaltan así: las líneas verde y rosada representan los acoples entre el protón metínico  $-\text{CH}=\text{}$  y los protones metilénicos  $=\text{CH}_{2(H-cis)}$  y  $=\text{CH}_{2(H-trans)}$ , respectivamente, la línea naranja representa el acople del protón metínico  $-\text{CH}=\text{}$  con los protones metilénicos  $-\text{CH}_2-$ , en tanto que las líneas verde oscuro y fucsia representan los mutuos acoples a cuatro enlaces que presenta cada uno de los protones  $=\text{CH}_{2(H-cis)}$  y  $=\text{CH}_{2(H-trans)}$  con los protones metilénicos  $-\text{CH}_2-$ .

Figura 35. Espectro de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **18s**



El análisis por RMN también sirvió para comprobar de manera totalmente inequívoca que en la reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a** con la 4-metilbenceno-1,2-diamina **16b** se formó un único regioisómero de los dos probables, la  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-4-metilbenceno-1,2-diamina **18u**, y no la  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-5-metilbenceno-1,2-diamina **18u'** (Esquema 57).

**Esquema 57. Reacción de aminólisis entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a y la 4-metilbenceno-1,2-diamina 16b**

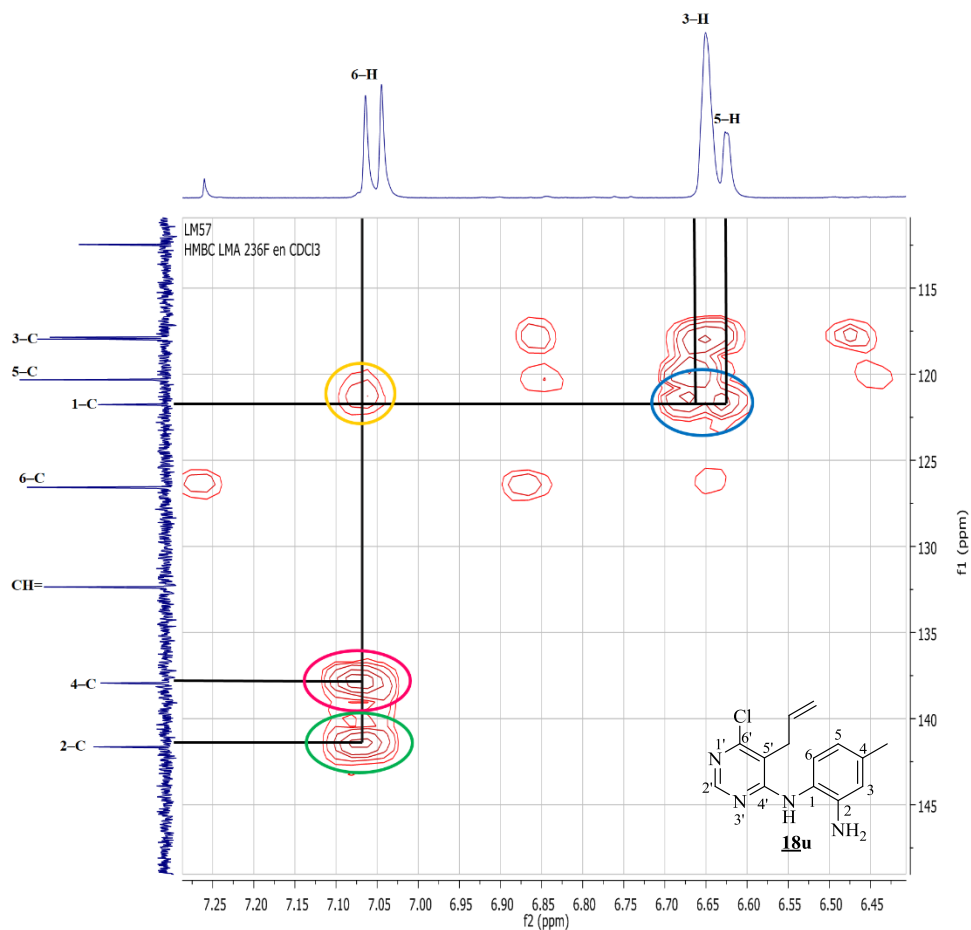


La primera evidencia de que en esta reacción se formó únicamente un producto y no una mezcla de regioisómeros se encuentra en su espectro protónico, porque las señales que se registran en éste integran para 15 protones, en completa correspondencia con la estructura propuesta; este hecho fue corroborado con el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , en el que se registran 14 señales, sin que ninguna de ellas se duplique. Adicionalmente, el análisis previo por cromatografía de gases ya había indicado que sólo se había formado un compuesto, porque en el cromatograma se registró un solo pico cromatográfico ( $t_R = 27$  min), un claro indicativo de su grado de pureza que excluye automáticamente la posibilidad de que se tratara de una mezcla de regioisómeros, ya que de haber sido una mezcla, se hubieran registrado, entonces, dos picos cromatográficos. Aunque estos análisis en su conjunto permitieron concluir que se había formado un único producto, no fueron, sin embargo, suficientes para definir con exactitud de cuál de los dos posibles regioisómeros se trataba, pues los protones aromáticos de los dos regioisómeros, en principio, deberían presentar la misma multiplicidad.

Para resolver el carácter ambiguo de las anteriores evidencias, se recurrió, entonces, al análisis del espectro HMBC, enfocando la atención en las correlaciones que, eventualmente, podrían tener lugar entre los dos carbonos cuaternarios 2-C y 4-C con el protón aromático 6-H, pues son justamente estas correlaciones las que en definitiva corroborarían la estructura que se le asignó al producto **18u**. En la Figura 36 se presenta una expansión de la zona del espectro HMBC, en la que se registraron las correspondientes señales de los carbonos y protones aromáticos en cuestión, indicando con círculos de colores las diferentes correlaciones registradas entre ellos.

Como se puede apreciar, los círculos verde y fucsia indican la correlación a tres enlaces que tiene lugar entre el protón 6-H (7.05 ppm) y los carbonos cuaternarios 2-C (141.7 ppm) y 4-C (137.9 ppm), siendo ésta la evidencia concluyente que se buscaba para corroborar de manera inequívoca la estructura que se le asignó al producto de aminólisis **18u**, ya que en el supuesto espectro de HMBC de su regioisómero **18u'** con toda seguridad no se registrarían esas correlaciones. La identidad de **18u** también quedó ratificada con las correlaciones a tres enlaces que se registraron entre el carbono cuaternario 1-C (121.8 ppm) y los protones 3-H (6.65 ppm) y 5-H (6.63 ppm), representadas con el círculo azul, y con la correlación a dos enlaces con el protón 6-H (círculo amarillo).

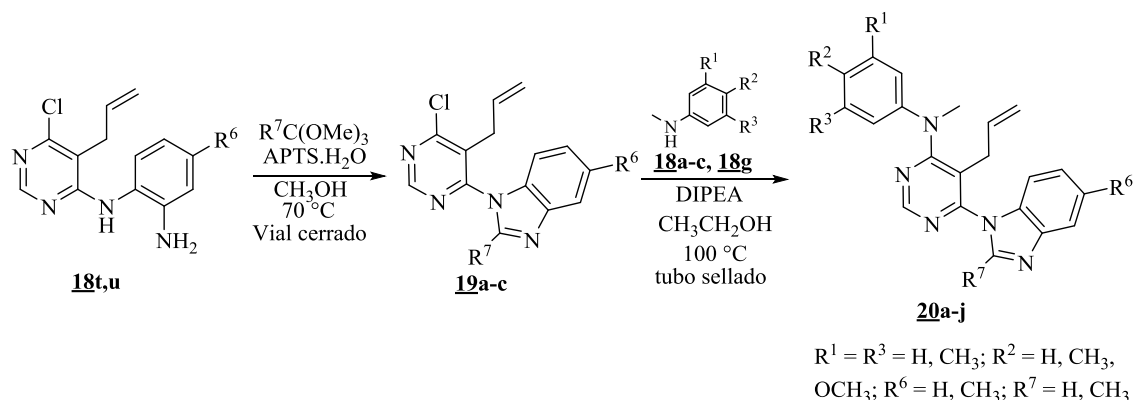
**Figura 36. Expansión de la zona de las señales de los protones y carbonos aromáticos en el espectro de correlación heteronuclear HMBC de la diamina **18u****



Finalmente, las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los carbonos se realizaron mediante la interpretación de sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , HMBC y HSQC, corroborando, de esta manera, la completa identidad de los productos aislados. Los desplazamientos químicos de todos los protones y carbonos de las nuevas amopirimidinas sintetizadas **18a-u** junto con sus multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento, se reportan en la parte experimental.

**4.2.2. Síntesis de los 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazoles **19a-c** y sus productos de aminólisis, las 5-alil-4-(arilmetilamino)-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidinas **20a-j**.** Con el fin de crear la diversidad estructural deseada en los productos finales de interés, las  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benzeno-1,2-diaminas **18t,u** fueron transformadas en los precursores estratégicos **20a-j**, en los que la posición C-4 del núcleo pirimidínico se encuentra sustituido por un anillo de benzimidazol. Para lograrlo, las diaminas **18t,u** se sometieron, inicialmente, a una reacción de ciclocondensación oxidativa con ortoformiato y ortoacetato de trimetilo, de donde resultaron los compuestos conjugados **19a-c**, los cuales, después de la debida purificación por cromatografía en columna de sus correspondientes crudos de la reacción, fueron aislados con rendimientos del 72–88% (Esquema 58); la reacción se realizó en metanol y se catalizó con APTS·H<sub>2</sub>O, siguiendo protocolos reportados en la literatura.<sup>197</sup>

**Esquema 58. Síntesis de los compuestos conjugados 5-alil-4-(arilmetilamino)-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidinas **20a-j****

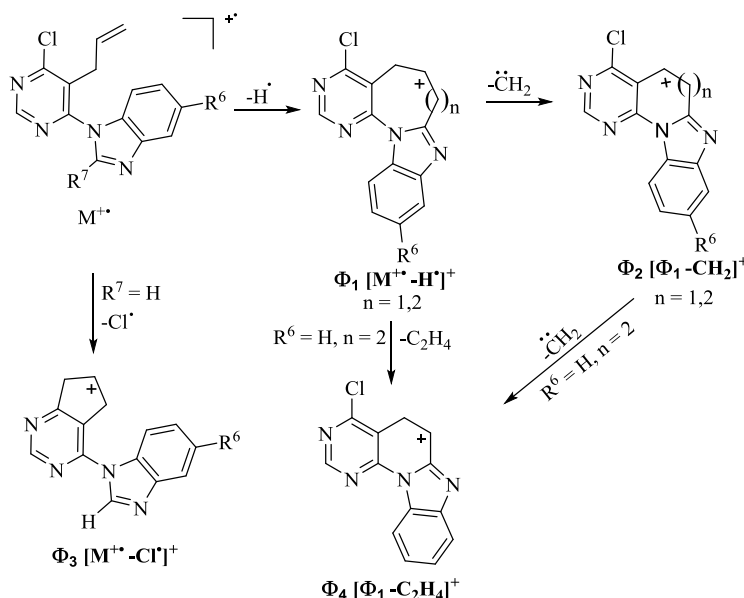


En los espectros de IR de **19a–c** (anexo H.1), se evidencia claramente la desaparición de las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces N–H y NH<sub>2</sub>, que son características en los espectros de la diaminas precursora **18t,u**. Las bandas de absorción del fragmento alilo también son características en estos espectros, registrándose, de mayor a menor valor del número de onda, la banda de la vibración de tensión del enlace C=C, en 1632 (para **19a**), 1635 (para **19b**) y 1639 (para **19c**) cm<sup>-1</sup>, y en 910 (para **19a**), 937 (para **19b**) y 933 (para **19c**) cm<sup>-1</sup>, la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C–H. La banda de absorción intensa asociada a la vibración de tensión del enlace C=N de sistemas heterocíclicos *pi*-conjugados, como es el caso de la pirimidina y el benzimidazol, se registra ahora en 1534 (para **19a**), 1526 (para **19b**) y 1531 (para **19c**) cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

Los espectros de masas de **19a–c** (anexo H.2) presentan perfiles que son propios de los espectros de compuestos aromáticos, es decir, un reducido número de iones fragmento intensos, pero iones moleculares de alta intensidad, dado su alto grado de estabilidad, siendo así que para estos tres compuestos corresponden a los iones picos de base. Las relaciones *m/z* de estos iones moleculares coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. La principal fragmentación que presentan estos iones moleculares está definida por la pérdida de un átomo de hidrógeno, probablemente el hidrógeno imidazólico en C–2 o desde el metilo en C–2, que da origen al catión  $\Phi_1$  de alta intensidad, que se ha representado con una presunta estructura del tipo 6,7-dihidro-5*H*-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimido[5,4-*f*]azepin-6-ilio (en los casos de **19a** y **19c**) y 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimido[5,4-*g*]azocin-6-ilio (en el caso de **19b**). El ión fragmento  $\Phi_1$ , por la pérdida de un metileno, genera el ión fragmento  $\Phi_2$ , que se representó con una estructura probable del tipo 5,6-dihidrobenzo[4',5']imidazo[1',2':1,6]pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-ilio (para **19a** y **19c**) y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimido[5,4-*f*]azepin-6-ilio (para **19b**). Los iones moleculares de **19a** y **19c**, pero no así el de **19b**, pierden un átomo de cloro y generan el catión  $\Phi_3$ , al que se le asignó una estructura del tipo 4-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-6-ilio. Por otro canal de fragmentación, que es exclusivo para el compuesto **19b**, el ión  $\Phi_1$  pierde 28 unidades de masa, correspondiente a una molécula de eteno, y se transforma en el catión  $\Phi_4$  de intensidad alta (45%);  $\Phi_4$  también

se puede generar como resultado de la pérdida de un metileno desde el ión fragmento  $\Phi_2$ . En el Esquema 59 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de **19a-c**, mientras que los principales iones fragmento y sus intensidades relativas se registran en la parte experimental.

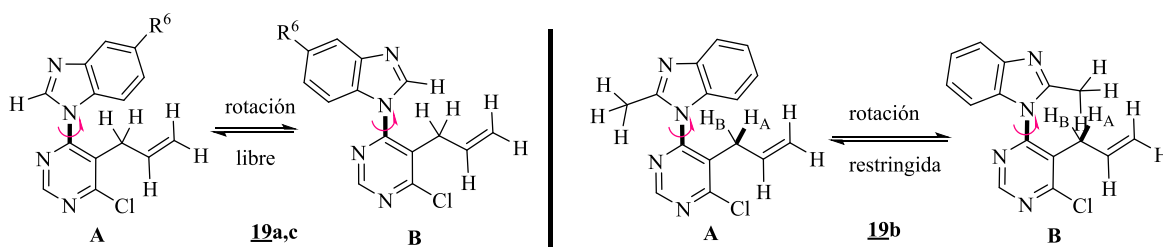
**Esquema 59. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazoles **19a-c****



El análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear corroboró inequívocamente la estructura de los productos esperados. Así, en los espectros de RMN  $^1H$  de **19a-c** (anexo H.4) se observan las señales características de los protones del fragmento alilo, con valores de desplazamientos químicos muy similares a los registrados para la serie de aminopirimidinas **18a-u**. La única diferencia la presenta el espectro del derivado **19b**, en el que cada uno de los protones metilénicos del alilo  $[-CH_AH_B-]$  genera su propia señal, esto debido, posiblemente, a las interacciones estéricas con los protones del grupo metilo en C-2 (mucho más voluminoso que el hidrógeno), que dificulta la interconversión espontánea de los dos posibles conformeros (rotámeros) de este compuesto por rotación del benzimidazol entorno del enlace  $C4'-N1$ ; esta restricción o dificultad, al parecer, no tiene lugar en las interconversiones de los conformeros de los derivados **19a,c**, lo que hace que dichos protones

sean magnéticamente equivalentes y, en consecuencia, resuenen generando una única señal (Esquema 60). El doblete de dobletes (dd) con constantes de acoplamiento de 15.2 y 7.2 Hz, que se observa en 3.28 ppm, fue asignado al protón diastereotópico H<sub>B</sub>, mientras que el doblete de dobletes de tripletes (ddt) con constantes de acoplamiento de 15.2, 5.6 y 1.6 Hz, y centrado en 3.50 ppm, se asignó al protón geminal H<sub>A</sub>.

**Esquema 60. Representación de la posible causa del desdoblamiento que presentan los protones metilénicos en el espectro del compuesto 19b**

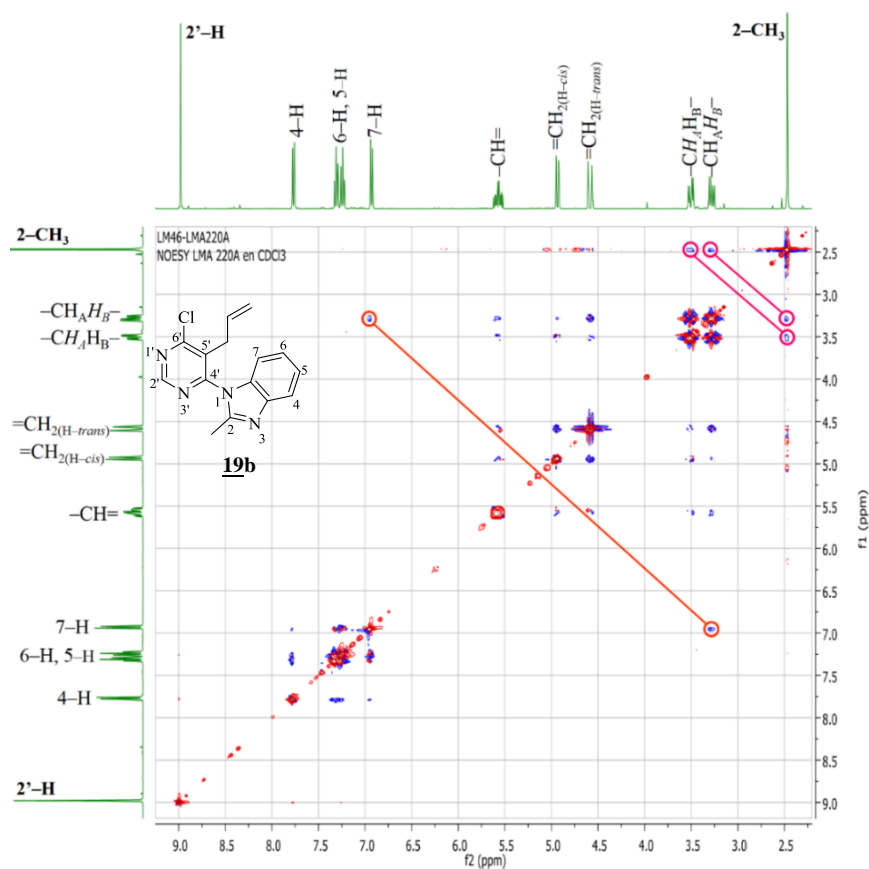


En la región aromática de los espectros se registran los singuletes generados por el protón pirimidínico 2'-H, en 8.98–8.93 ppm, y por el nuevo protón benzimidazólico 2-H, en 8.28 (para 19a) y 8.25 ppm (para 19c), respectivamente. La aparición de este último singulete es la evidencia irrefutable que confirma la formación del anillo de imidazol. Para el compuesto 19b, la prueba inequívoca que confirma la formación del anillo de benzimidazol es el singulete que se registra en 2.47 ppm, y que sólo pudo haber sido generado por los protones del metilo en C-2. Por otra parte, también en la zona aromática del espectro, en el rango de 7.21–7.89 ppm, aparecen las señales de los tres protones (4-H, 6-H y 7-H, para 19c) o de los cuatro protones (4-H, 5-H, 6-H y 7-H, para 19a,b) del anillo aromático. Por último, en la región alifática del espectro de 19c, en 2.50 ppm, aparece el singulete asociado a los protones del metilo unido al carbono C-5.

Finalmente, y tal como se puede apreciar en el espectro NOESY del derivado 19b (Figura 37), en éste se registran dos correlaciones entre las señales de cada uno de los protones metilénicos diastereotópicos del alilo [-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-] y la señal de los protones del grupo 2-CH<sub>3</sub> del benzimidazol (círculos fucsia), y una tercera correlación entre la señal del protón

aromático 7-H y la del protón diastereotópico H<sub>A</sub> (círculos naranja), con lo cual se demuestra que el híbrido **19b** representa una mezcla de los dos rotámeros A y B del esquema 60.

**Figura 37. Espectro NOESY del 1-(5-ail-6-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol **19b****



La identidad de **19a-c** quedó plenamente confirmada con los espectros de RMN <sup>13</sup>C (anexo H.5), que en conjunto con los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC facilitaron la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de sus carbonos. Los datos completos de RMN de estos tres compuestos están reportados en la parte experimental.

Habiéndose realizado con éxito la construcción del anillo de benzimidazol sobre el núcleo de la pirimidina y comprobado la identidad de los híbridos moleculares resultantes **19a-c**, y asumiendo también que el benzimidazol, por ser un heterociclo pi-anfótero, podría facilitar

la sustitución del segundo átomo de cloro de la pirimidina, a continuación, **19a–c** fueron sometidos a una segunda sustitución nucleofílica aromática, promovida, esta vez, con *N*-metilanilinas, con el fin de acceder a los precursores estratégicos **20a–j** de la nueva serie de híbridos moleculares finales diseñados (Esquema 58).

Como nucleófilos neutros se seleccionaron las *N*-metilanilinas **13a–c** y **13g** (sin sustituyente y con sustituyentes electrodonadores), las cuales se hicieron reaccionar con **19a–c** bajo las condiciones experimentales de la metodología A descrita en la sección anterior, es decir, en etanol a reflujo y en la presencia de DIPEA, que nuevamente se utilizó como catalizador básico de la reacción de aminólisis (Esquema 58). En estas condiciones de reacción, y después de la purificación por cromatografía en columna de los correspondientes crudos de la reacción, se aislaron las 5–alil–6–(1*H*–benzo[*d*]imidazol–1–il)–4–(metilarilamino)–pirimidinas **20a–j**, como sólidos blancos y con rendimientos del 58–88%.

Los espectros de IR de estos compuestos (anexos I.1 e I.4), al igual que los de sus precursores, registran las bandas de absorción asociadas al fragmento alilo, a la pirimidina y al benzimidazol, aunque con leves modificaciones en sus números de onda. Las bandas de absorción que se registran en la zona de la huella dactilar, donde se encuentra justamente la vibración de tensión del enlace C–Cl, son muy ambiguas, y no fue posible, por lo tanto, comprobar concluyentemente la desaparición de la misma, lo que hubiera constituido la prueba más importante de que la segunda aminólisis ocurrió.

En cambio, los espectros de masas de **20a–j** (anexos I.2 e I.5) sí proporcionaron mejores evidencias, ya que en éstos se registran los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas. Los iones moleculares de estos compuestos experimentan el mismo patrón de fragmentación que caracteriza a los iones moleculares de las 5–alil–6–cloro–4–((aril)metilamino)pirimidinas **18aa’–p** (ver Esquema 53). Los iones moleculares de **20b,c**, **20f**, y **20i** representan, a su vez, los iones picos de base. Para **20a**, **20g,h** y **20j**, sus iones picos de base corresponden a los iones fragmento  $\Phi_1$ , que se generan por la pérdida de un átomo de hidrógeno desde sus respectivos iones moleculares.

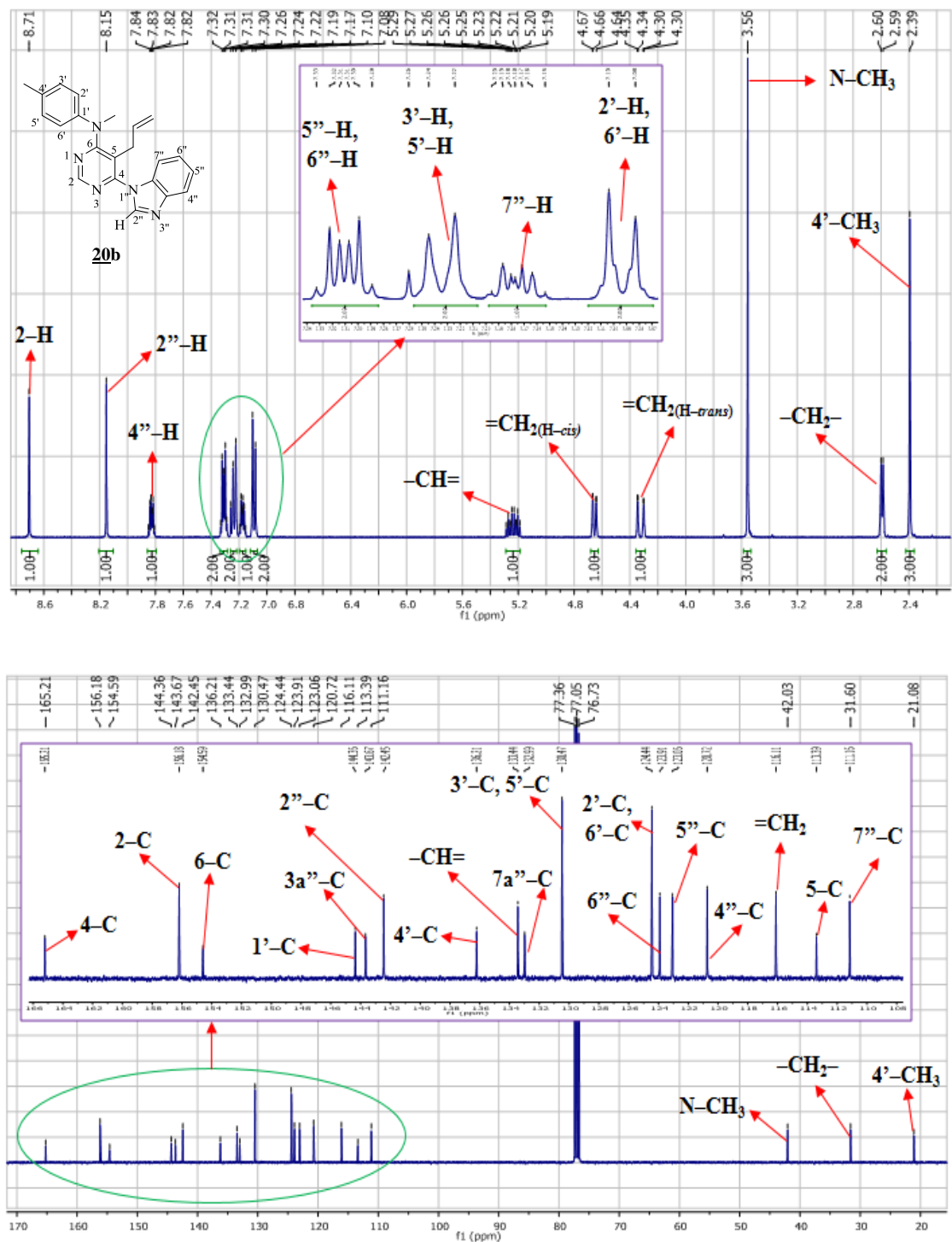
Finalmente, para **20d** y **20e**, el ión pico de base corresponde al catión  $\Phi_2$ , que resulta de la pérdida de un radical metilo desde el correspondiente ión molecular.

El análisis por resonancia magnética nuclear proporcionó las evidencias concluyentes de la formación de **20a-j** (anexos I.7 e I.8). Para verificarlo, a modo de ejemplo, en la Figura 33 se reproducen los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del derivado **20b** con las asignaciones de todas las señales registradas. Fácilmente se advierte que en la zona aromática del espectro se registran siete grupos de señales que en conjunto integran para diez protones, cinco de las cuales están asociadas a los desdoblamientos de los protones preexistentes 2-H de la pirimidina, y 2''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H y 7''-H del anillo de benzimidazol, mientras que las dos restantes están asociadas a los desdoblamientos de los protones 2'-H/6'-H (multiplete en el rango de 7.08–7.11 ppm) y 3'-H/5'-H (doblete centrado en 7.23 ppm) del recién incorporado sustituyente *p*-tolilo; la presencia de estas dos últimas señales, sumado a la de los dos nuevos singuletes que se observan en 2.39 y 3.56 ppm, y que fueron asignados a los protones metílicos del grupo 4'-CH<sub>3</sub> y N-CH<sub>3</sub>, respectivamente, representan las pruebas contundentes de que la aminólisis de **19a** con la 4,*N*-dimetilanilina **13b** ocurrió como se esperaba.

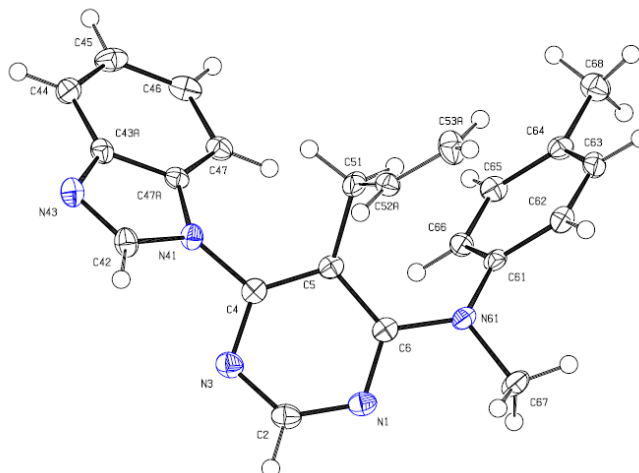
La presencia del fragmento *N*-metil-*p*-tolilo como apéndice de la estructura de **20b** se corroboró con el análisis de su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , en el que efectivamente se registran las señales de los dos pares de carbonos aromáticos equivalentes 3'-C/5'-C, en 130.5 ppm, y 2'-C/6'-C, en 124.4 ppm, las dos señales de los nuevos carbonos cuaternarios 1'-C, en 144.4 ppm, y 4'-C, en 136.2 ppm, y, finalmente, las señales de los dos carbonos metílicos N-CH<sub>3</sub>, en 42.0 ppm, y 4'-CH<sub>3</sub>, en 21.1 ppm.

Por último, la estructura tridimensional del producto **20b** quedó fehacientemente demostrada mediante su resolución por rayos X de monocristal. En la figura 39 se presenta el diagrama ORTEP obtenido para este compuesto.

Figura 38. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la 5-*alil*-6-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-4-(*p*-tolil)metilamino)pirimidina **20b**



**Figura 39. Diagrama ORTEP de la 5-*alil*-6-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-*il*)-4-((*p*-tolil)metilamino)pirimidina **20b****



**4.2.3. Ciclación de Friedel-Crafts de las aminopirimidinas **18** y **20**. Obtención de las 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21** y los híbridos moleculares 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-*il*)-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **22**.** Cuando los precursores **18aa'-u** y **20a-j** fueron completamente caracterizados, éstos se sometieron a un proceso de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts promovido en condiciones fuertemente ácidas. Con el fin de establecer las condiciones óptimas para esta reacción de ciclación, se seleccionó la aminopirimidina **18a** como el compuesto modelo a ciclar, y con éste se realizaron varios ensayos preliminares con diferentes ácidos de Brønsted (sulfúrico concentrado, trifluorometanosulfónico, metanosulfónico y *para*-toluensulfónico (APTS)) (ver Tabla 4). Después de haberse evaluado un rango amplio de condiciones de reacción, se determinó que los mejores rendimientos se obtenían con el ácido metanosulfónico, empleando una temperatura de 120 °C, un tiempo de 20 minutos, y una relación molar sustrato:ácido de 1:10 (entrada 10). Como se puede apreciar de los datos de la Tabla 4, cuando se utilizaron cantidades de ácido menores de 10 equivalentes molares (entradas 1-6), o cuando la reacción se efectuó a 75 y/o 100 °C, aun utilizando la relación molar 1:10 (entradas 7,8), el rendimiento con el que se obtuvo el producto **20a** disminuyó dramáticamente. Se comprobó también que el rendimiento de **20a** no varió de manera

significativa cuando la temperatura de la reacción se incrementó hasta los 140 °C y manteniendo la misma relación molar 1:10 (entrada 11), como tampoco varió significativamente cuando la reacción se realizó a 115 °C con un tiempo de reacción de 15 minutos (entrada 9). La ciclación de **18a** también se promovió con los ácidos sulfúrico (98%), APTS·H<sub>2</sub>O y tríflico, usando la misma relación molar 10:1 y temperaturas de 70 y 120 °C, pero con ninguno de estos agentes de ciclación se obtuvieron mejores rendimientos que los obtenidos con el ácido metanosulfónico (entradas 12–16).

**Tabla 4. Optimización de las condiciones de la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de **18a** con diferentes ácidos de Brønsted**

Entrada	Ácido	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Ácido/sustrato (relación molar)	Rendimiento (%)*
1	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	100	20	3:1	22
2	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	110	20	3:1	25
3	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	20	4:1	28
4	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	30	4:1	30
5	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	20	6:1	55
6	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	30	6:1	67
7	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	75	20	10:1	46
8	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	100	20	10:1	75
9	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	115	15	10:1	87
10	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	20	10:1	93
11	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	140	20	10:1	90
12	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	70	10	10:1	74
13	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	70	15	10:1	66
14	APTS·H <sub>2</sub> O	120	30	10:1	82
15	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	10	10:1	85
16	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	120	15	10:1	80

\*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de la purificación por cromatografía en columna

Una vez que fueron establecidas las condiciones óptimas de ciclación para el compuesto modelo **18a**, se procedió a evaluar la aplicabilidad de estas condiciones a la ciclación de las restantes 5-alil-6-cloro-4-((aril)metilamino)pirimidinas **18b-s** y de la 5-alil-N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>-

dimetil- $N^4, N^6$ -difenilpirimidin-4,6-diamina **18a'** (Esquema 61). Se encontró que con la misma relación molar 10:1, temperaturas entre 110–130 °C, y dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes del anillo de benceno, las ciclaciones de la serie de derivados **18a', b-s** transcurrieron en tiempos de reacción entre 10 y 30 minutos, con formación exclusiva de los productos de ciclación 7-*exo-trig* **20a-s** y con rendimientos entre buenos a excelentes (Tabla 5). El rendimiento más bajo obtenido para los compuestos esperados de la serie **21**, correspondió al de la ciclación de la aminopirimidina disustituida **18a'** (40%), posiblemente como resultado de la pérdida de una parte de la masa de reacción durante el proceso de neutralización y posterior extracción. Asimismo, y como era de esperarse para la reacción de ciclación de las aminopirimidinas 6-halógeno sustituidas de la serie **18**, el derivado *p*-flúorado **21f** fue el que se obtuvo con el menor rendimiento (52%), debido, en este caso, al carácter electroatractor fuerte del átomo de flúor que desactiva el anillo de benceno, dificultando de esta manera la sustitución electrofílica aromática de su precursor **18f**.

**Esquema 61. Síntesis de las nuevas series de 6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a-s****

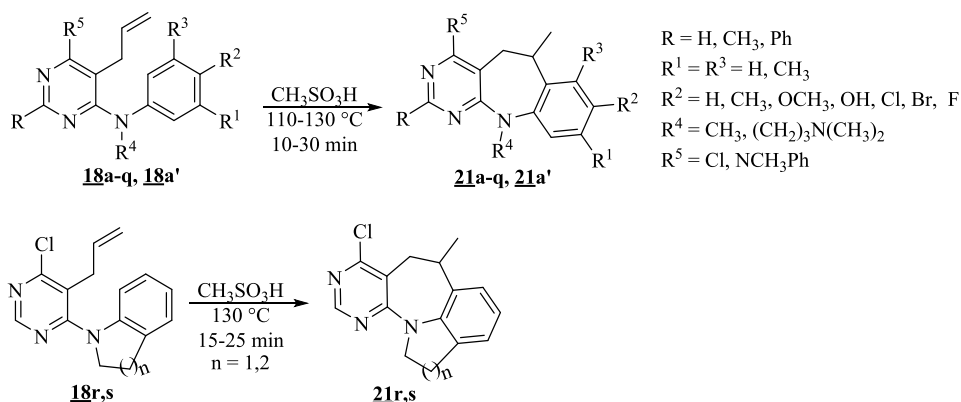


Tabla 5. Condiciones de reacción y rendimientos para la síntesis de las 6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas **21**

Compuesto	Tiempo de reacción (min)	Temperatura (°C)	Ácido/sustrato (relación molar)	Rendimiento*(%)
<b>21a</b>	20	120	10:1	93
<b>21a'</b>	15	120	10:1	40
<b>21b</b>	15	115	10:1	84
<b>21c/21c'</b>	10	110	10:1	75/17
<b>21d</b>	25	120	10:1	75
<b>21e</b>	20	120	10:1	88
<b>21f</b>	30	125	10:1	52
<b>21g</b>	15	120	10:1	82
<b>21h</b>	20	120	10:1	90
<b>21i</b>	15	110	10:1	75
<b>21j/21j'</b>	10	110	10:1	75/15
<b>21k</b>	20	110	10:1	82
<b>21l</b>	15	110	10:1	85
<b>21m</b>	20	110	10:1	90
<b>21n</b>	15	120	10:1	78
<b>21o/21o'</b>	15	120	10:1	67/21
<b>21p</b>	15	120	10:1	83
<b>21q</b>	15	120	10:1	78
<b>21r</b>	15	130	10:1	83
<b>21s</b>	25	130	10:1	66

\*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de la purificación por cromatografía en columna

Es pertinente anotar que cuando se realizó la ciclación de las aminopirimidinas 4-metoxifenil sustituidas **18c**, **18j** y **18o**, se pudo comprobar que, paralelamente a la formación de los productos esperados **21c**, **21j** y **21o**, también se generaron sus correspondientes productos de desmetilación, las 6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas **21c'**, **21j'** y **21o'**, los cuales se aislaron como productos minoritarios con rendimientos del 17, 15 y 21%, respectivamente. Con respecto a la ciclación de la aminopirimidina **18q**, ésta también transcurrió muy fácilmente, produciendo, con un rendimiento muy bueno del 78%, la 3-(4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-11-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina **21q**, a la que se le puede considerar como un análogo estructural muy cercano

del antidepresivo imipramina. Finalmente, la ciclación efectiva de los derivados **18r,s**, que requirió de una temperatura un poco más alta (130 °C), hizo posible el acceso fácil a los nuevos derivados tetracíclicos 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*hi*]indol **21r** y 9-cloro-7-metil-2,3,7,8-tetrahidro-1*H*-pirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina **21s**, con rendimientos del 83 y 66%, respectivamente.

Las condiciones experimentales de reacción determinadas para preparar la serie de productos **21aa'-u** se tomaron como referencia cuando se abordó la ciclación intramolecular de los híbridos moleculares del tipo **20a-j**, pero, infortunadamente, bajo estas condiciones, no se obtuvieron los resultados esperados, ya que el producto de partida no se consumía, sino que se recuperaba intacto, en la mayoría de las veces, después de extraer y purificar los crudos de las reacciones. Por esta razón, fue necesario realizar nuevos experimentos de optimización, variando nuevamente las relaciones molares entre el sustrato y el ácido metanosulfónico, así como la temperatura. Después de probar varias relaciones ácido:sustrato, se encontró que la ciclación de los compuestos conjugados **20a-j** se promovía de manera satisfactoria empleando una relación de 1:3 a 1:7 p/v (por cada gramo de sustrato se usaron 3-7 mL de ácido, equivalentes a una relación molar ácido:sustrato de aproximadamente 20:1 hasta 40:1), a una temperatura entre 120-140 °C y en tiempos de reacción de 20-60 minutos (Esquema 62). En estas drásticas condiciones de reacción se formaron los productos de ciclación 7-*exo-trig* **22a-j** con rendimientos que oscilaron entre el 14% y el 92% (Tabla 6). A pesar de haberse logrado el objetivo propuesto, es importante, no obstante, dejar constancia de que el uso de temperaturas más altas y de tiempos de reacción más prolongados tuvo una repercusión negativa sobre los rendimientos de algunos de los productos esperados, que, como se puede apreciar de los datos reportados en la Tabla 6, fueron marcadamente inferiores que los obtenidos para los compuestos de la serie **21**; fue especialmente notable la disminución del rendimiento con que se obtuvieron los productos 8-metilo sustituidos **22b**, **22e** y **22h**. Adicionalmente, se debe mencionar que la purificación por cromatografía en columna de los productos **22a-j** fue bastante dispendiosa, porque se

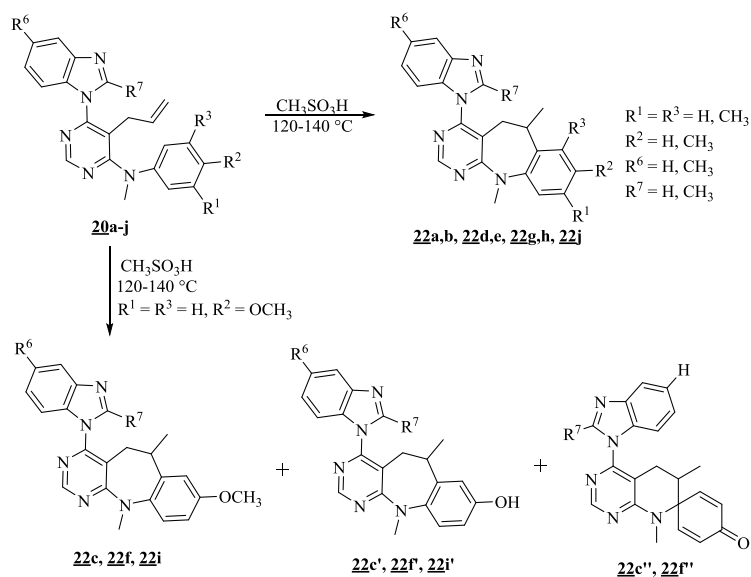
formaron otros subproductos de descomposición (probablemente resinas, como resultado del uso de una mayor cantidad de ácido) que coelúan con los productos de interés.

**Tabla 6. Condiciones de reacción y rendimientos para la síntesis de los híbridos moleculares 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas y los espiroderivados 22**

Compuesto	Tiempo de reacción (min)	Temperatura (°C)	Ácido/sustrato (relación molar)	Rendimiento*(%)
<u>22a</u>	40	120	21:1	64
<u>22b</u>	30	120	22:1	37
<u>22c/22c'/22c''</u>	20	120	23:1	44/21/10
<u>22d</u>	20	120	16:1	80
<u>22e</u>	25	120	28:1	25
<u>22f/22f'/22f''</u>	25	120	24:1	34/19/21
<u>22g</u>	60	140	38:1	68
<u>22h</u>	60	140	40:1	14
<u>22i/22i'</u>	45	140	41:1	29/43
<u>22j</u>	60	140	41:1	92

\*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de la purificación por cromatografía en columna

**Esquema 62. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares 22a-j, 22c', 22f' y 22i' y de los espiroderivados 22c'' y 22f''**

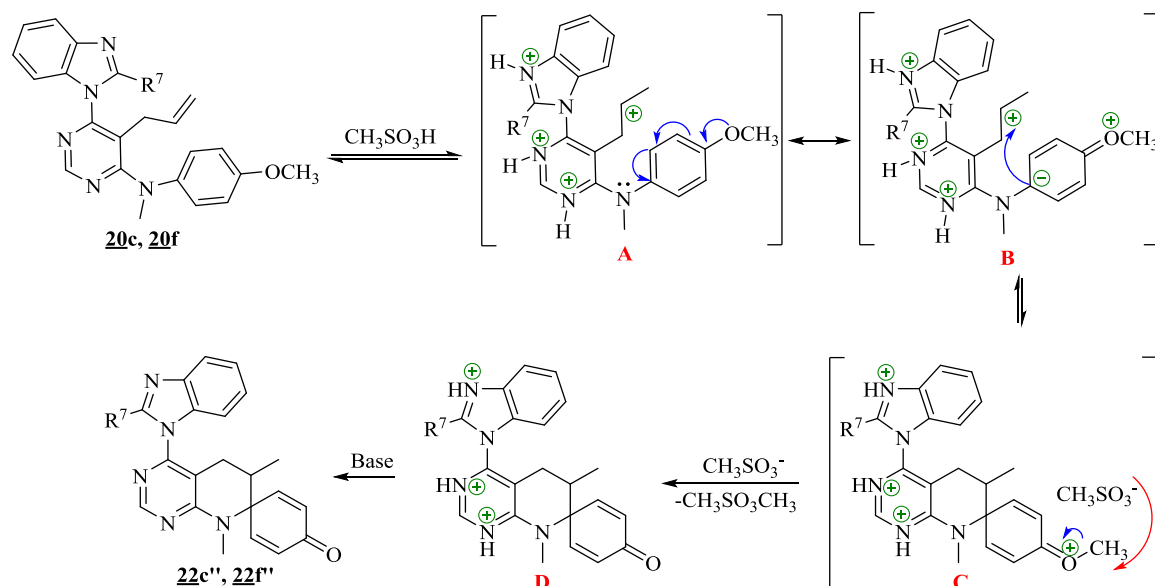


Especial comentario merece la ciclación de las aminopirimidinas 4–metoxifenil sustituidas **20c**, **20f** y **20i**, porque se comprobó que éstas, en las condiciones de Friedel–Crafts empleadas, presentaron un comportamiento similar al de sus homólogas **18c**, **18j** y **18o**, ya que produjeron tanto los productos 8–metoxi sustituidos (**22c**, **22f** y **22i**, respectivamente), como los productos desmetilados **22c'**, **22f'** y **22i'**; en el caso de la ciclación de **20i**, su producto ciclado desmetilado **22i'** resultó ser el mayoritario, posiblemente como consecuencia del incremento de la temperatura (140 °C), del mayor tiempo de reacción (45 minutos) y de la mayor relación ácido:sustrato (41:1). Pero el hecho verdaderamente importante de resaltar de las ciclaciones de las aminopirimidinas **20c** y **20f**, que no se observó durante las ciclaciones de sus homólogas **18c**, **18j** y **18o**, fue la formación adicional, un tanto inesperada, de un tercer producto de ciclación, el cual, en cada caso, resultó ser el correspondiente espiroderivado **22c''** y **22f''** (ver Esquema 62 y Tabla 6).

La formación de este tercer compuesto se puede explicar a través del ataque *ipso* inicial por parte del carbono C–1' que está conectado al nitrógeno C–4 de la pirimidina al carbocatión secundario generado por la protonación del fragmento alilo, ataque que desembocaría en la formación de la especie intermediaria **C**, la cual, a continuación, y como resultado de la desmetilación del oxígeno del grupo metoxilo promovida por la base conjugada del ácido metanosulfónico, se transformaría en el espirano protonado del producto final **D**, tal como se propone en el Esquema 63. Que la formación de estos espiroderivados solamente se haya observado durante las ciclaciones de las aminopirimidinas **20c** y **20f** y no en las de sus homólogas **18c**, **18j** y **18o**, eventualmente, se podría explicar por el hecho de que las primeras, al estar sustituidas en C–6 por el fragmento benzimidazol de naturaleza electroattractora, y al sufrir protonación simultánea de los dos nitrógenos pirimidínicos y del nitrógeno piridínico del benzimidazol, crearían requerimientos electrónicos muy fuertes que obligarían al grupo metoxilo de carácter electrodonador a dirigir, por efecto mesomérico, la orientación del ataque electrofílico del carbocatión incipiente al carbono *ipso* del benceno de la anilina, suplantando, de esta manera, la orientación *orto* que ya no es capaz de dirigir el nitrógeno enlazado a dicho carbono *ipso*, orientación *orto* (activación de la posición *orto* por efecto mesomérico) que sí tendría lugar en las ciclaciones de **18c**, **18j** y **18o** y que explicaría

la formación de sus correspondientes productos de ciclación 7-*exo-trig*. En correspondencia con mecanismo propuesto, no se debe descartar, entonces, que los productos de ciclación 7-*exo-trig* **22c**, **22c'**, **22f** y **22f'** también se hayan formado a través de la apertura y expansión con rearomatización de la especie intermedia **C**; esto explicaría también que en la ciclación de la aminopirimidina **20i** no se haya aislado el respectivo espiroderivado, ya que al emplearse un tiempo de reacción tan prolongado (60 minutos), es muy factible que esta especie intermedia se hubiera transformado completamente en los productos **22i** y **22i'**.

**Esquema 63. Mecanismo propuesto para la formación de los espiros **22c''** y **22f''****



El primer indicio de la formación de los nuevos productos de ciclación (las benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a-s**, **21a'**, **21c'**, **21j'** y **21o'**; los híbridos moleculares **22a-j**, **22c'**, **22f'** y **22i'**; y los espiroderivados **22c''** y **22f''**), se encontró en sus espectros de infrarrojo (anexos J.1, J.6, J.10 Y J.14), en los cuales se evidenció la desaparición de la banda de vibración de tensión del enlace C=C, característica del grupo alilo, que en los espectros de los precursores **18a-u**, **18a'** y **20a-j** aparecía alrededor de  $1630\text{ cm}^{-1}$ . La banda de absorción que se registra cerca a los  $1550\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$ , originada por la vibración de tensión de los enlaces conjugados C=N/C=C de los núcleos de pirimidina y benzimidazol (para el caso de los híbridos **22**), sigue siendo característica de esta clase de compuestos, como lo era

para sus precursores **18** y **20**. Adicionalmente, se observan las bandas de absorción correspondientes, presumiblemente, a la deformación simétrica del enlace C–H de los grupos metilo presentes en las estructuras, en 1361–1400  $\text{cm}^{-1}$ . En los espectros de los hidroxiderivados **21c'**, **21j'** y **21o'** también se registran, en 3515–3230  $\text{cm}^{-1}$ , las correspondientes bandas anchas pero bien definidas, asociadas a la vibración de tensión del grupo OH; hecho que no ocurre en los espectros de los derivados **22c'**, **22f'** y **22i'**, en los que dicha banda es mucho más ancha y se solapa con las bandas registradas en la región de las vibraciones de los enlaces C–H (2800–3100  $\text{cm}^{-1}$ ), lo cual se podría tomar como un indicio de que en estas moléculas el grupo funcional hidroxilo está comprometido en la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares. Finalmente, en los espectros de los espiroderivados **22c''**, en 1670  $\text{cm}^{-1}$ , y **22f''**, en 1669  $\text{cm}^{-1}$ , se registra una banda de absorción intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O conjugado del fragmento espiránico.

El análisis por espectrometría de masas de los productos de ciclación **21a–s**, **21a'**, **21c'**, **21j'** y **21o'**; **22a–j**, **22c'**, **22f'**, **22i'**; **22c''** y **22f''**, aportó evidencias adicionales sobre su identidad. En los espectros de masas de todos estos compuestos se registran los respectivos iones moleculares, cuyas relaciones  $m/z$  coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas (anexos J.2, J.7, J.11 y J.15). Para los compuestos **21c,c'**, **21j,j'**, **21o,o'**, **22a–c**, **22c'**, **22c''**, **22g–j** y **22f''**, los iones moleculares corresponden a los iones pico de base. Para los compuestos **21a,b**, **21d–i**, **21k–n**, **21p**, y **21r,s**, y **22f'**, sus iones moleculares se registran con una alta intensidad (74–97%); mientras que para los compuestos **21a'**, **21q**, **22d,e** y **22f'** se registran con intensidades entre medias y altas (31–69%).

En general, los iones moleculares de las series **21** y **22** muestran una fragmentación pobre, tal y como se espera de moléculas que contienen en sus estructuras varios anillos aromáticos. La principal fragmentación de los iones moleculares de estas series de compuestos está definida por la pérdida de un radical metilo que condiciona la formación del catión  $\Phi_2$ , el cual constituye, para la mayoría de los compuestos (**21a,b**, **21d–i**, **21k–n**, **21p**, **21r,s**, **22d–f**, **22f'**, **22c''** y **22f''**), el ión pico de base, al que se le puede representar con una estructura

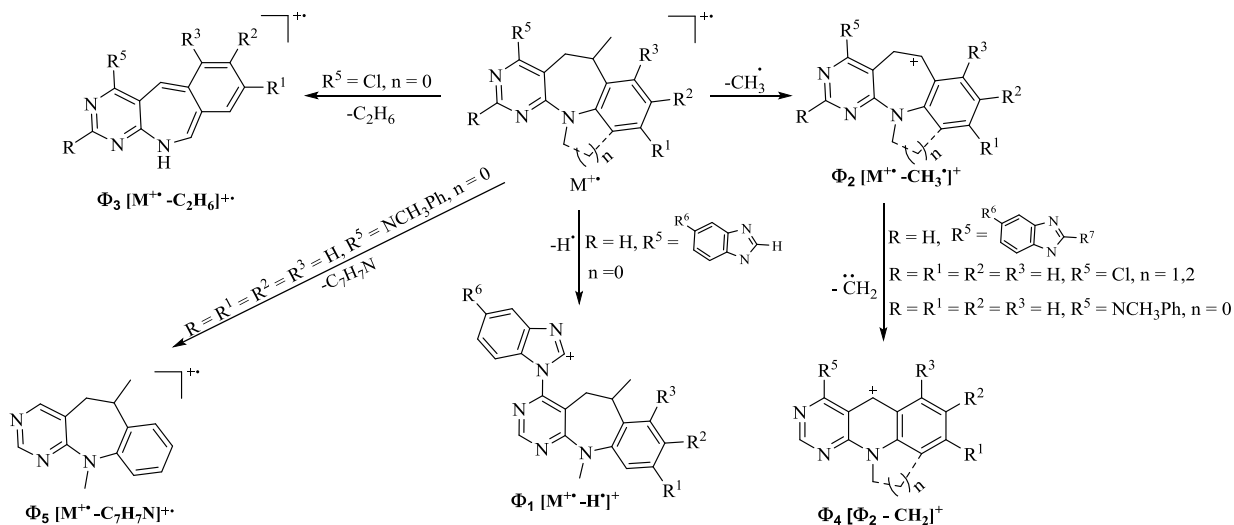
presumible del tipo dihidropirimido[5,4-*f*]azepinilio (Esquema 64), y 8'-metil-4'-(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il)-4-oxo-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[ciclohexano-1,7'-pirido[2,3-*d*]pirimidina]-2,5-dien-6'-ilio (Esquema 65). Para el compuesto **21a'**, el ión pico de base corresponde al catión radical  $\Phi_5$ , que se genera, presumiblemente, por la eliminación de una molécula de *N*-fenilmetanoimina, desde el ión molecular. Los iones moleculares de los compuestos **21a-s**, **21c'**, **21j'** y **21o'**, además de experimentar la pérdida de 15 unidades de masa, experimentan también la pérdida de 30 unidades de masa (una molécula de etano), y se transforman, después de sucesivos rearrreglos moleculares, en los cationes radicales  $\Phi_3$  de los tipos benzo[*e*]pirimido[4,5-*b*]azepinilio. Adicionalmente, el ión  $\Phi_2$ , en los espectros de los híbridos moleculares **22a-j**, **22c'**, **22f'**, así como en el del derivado **21a'** y en el de los dos derivados tetracíclicos **21r,s**, decae por la pérdida de un metileno y se transforma en el ión fragmento  $\Phi_4$ , con una estructura probable del tipo 10-metil-4-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-5,10-dihidropirimido[4,5-*b*]quinolin-5-ilio (Esquema 64).

Para los híbridos moleculares **22a-c**, **22c'**, **22c''** y **22g-j**, o sea aquellos que no presentan sustitución en C-2 del anillo de benzimidazol, es característica también la pérdida del átomo de hidrógeno de dicho carbono, que condiciona la generación del ión fragmento  $\Phi_1$  (Esquemas 64 y 65).

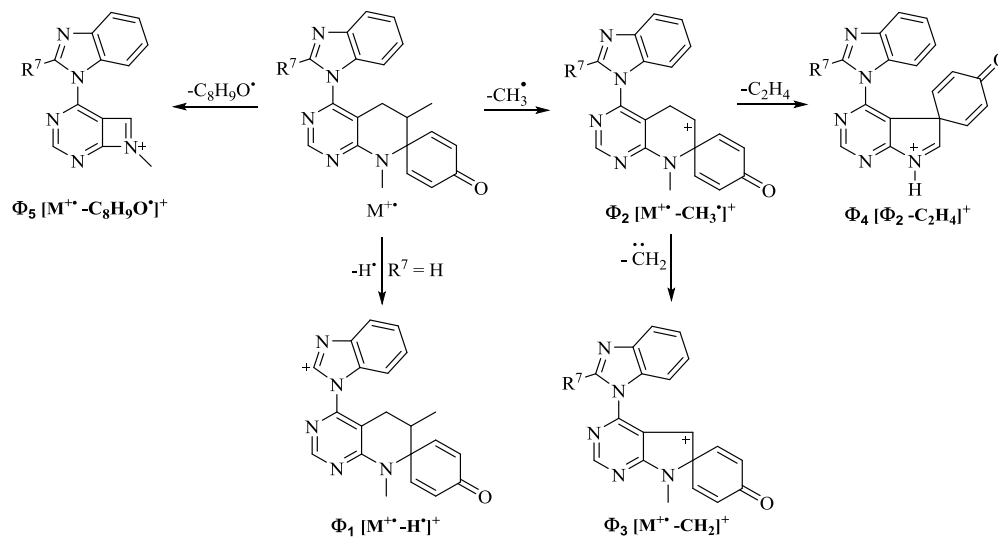
Los iones moleculares de los espiroderivados **22c''** y **22f''**, de otra parte, experimentan una fragmentación un poco más abundante, que se evidencia por la presencia en sus espectros, además del ión fragmento  $\Phi_1$  y del ión pico de base  $\Phi_2$ , recién discutidos, de los iones fragmento  $\Phi_3$  y  $\Phi_4$  de medianas intensidades (27–37 %), (Esquema 65). El ión fragmento  $\Phi_3$  se genera desde el ión pico de base  $\Phi_2$ , presumiblemente, como resultado de la pérdida de un carbeno, y si es así, entonces, se puede representar con una estructura probable de tipo 1*H*-benzimidazol-1-il-4-oxo-5',7'-dihidrospiro[ciclohexano-1,6'-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina]-2,5-dien-5'-ilio; mientras que el ión fragmento  $\Phi_4$  es el que se forma cuando  $\Phi_2$  pierde una molécula de eteno. Por otro canal de fragmentación, los iones moleculares de **22c''** y **22f''** pierden el radical 4-etilciclohexa-2,5-dienilo y generan, finalmente, el catión  $\Phi_5$ .

En el esquema 64 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de los derivados **21a-p**, **21r,s**, **21c'**, **21j'**, **21o'**, **22a-j**, **22c'** y **22f'**, mientras que en el Esquema 65 se presenta la ruta de fragmentación propuesta para los espiroderivados **22c''** y **22f''**.

**Esquema 64. Patrón de fragmentación propuesto para las 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas **21a-p**, **21r,s**, **21c'**, **21j'**, **21o'**, **22a-j**, **22c'** y **22f'****



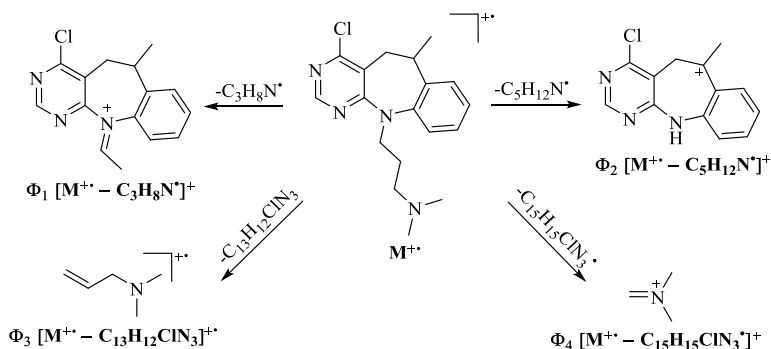
**Esquema 65. Patrón de fragmentación propuesto para los espiroderivados **22c''** y **22f''****



Debido a que el híbrido molecular hidroxilado **22i'** se retenía en la columna del cromatógrafo de gases y, por tal razón, no fue posible su análisis por CG-MS, fue necesario, entonces, acudir a la técnica de ionización por electrospray (ESI-MS) en el modo negativo, mediante la cual sí se registró, con una intensidad del 7%, el esperado ión molecular en su forma desprotonada  $[M-1]^-$ . Al igual que los iones moleculares de las demás 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas, este ión también pierde 15 unidades de masa atómica (umas), y en una subsiguiente fragmentación, otras 14 unidades adicionales. No obstante, la pérdida de 120 umas es la fragmentación más significativa, la cual condiciona la generación del ión pico de base con una relación  $m/z = 249$ .

Con relación al derivado **21q**, la principal fragmentación de su ión molecular involucra al fragmento diaminopropilo a través de la ruptura de solo dos enlaces: la primera corresponde a la ruptura  $\beta$  del enlace C-C adyacente al átomo de nitrógeno alifático, que condiciona la generación del catión  $\Phi_1$  por la pérdida de 58 unidades de masa, o del catión complementario *N,N*-dimetil-*N*-metilnamonio  $\Phi_4$ , que corresponde al ión pico de base, generado por la pérdida 272 unidades; la segunda fragmentación es el resultado de la ruptura  $\alpha$  del enlace entre el nitrógeno azepínico y el primer átomo de carbono del fragmento dimetilaminopropilo, que genera el catión tipo dihidropirimido[5,4-*f*]azepinio  $\Phi_2$  por la pérdida de 86 unidades de masa, o el catión radical *N,N*-dimetil-2-propenamino  $\Phi_3$  por la pérdida de 245 unidades de masa. El ion  $\Phi_3$  también puede formarse a través de un reordenamiento de tipo McLafferty. En el Esquema 66 se presenta la posible ruta de fragmentación del ión molecular de **21q**, y en la parte experimental se consignan los datos referentes a sus principales iones y sus intensidades relativas.

**Esquema 66. Patrón de fragmentación propuesto para la 3-(4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-11-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina 21q**



Finalmente, el análisis por espectrometría de masas de alta resolución (anexos J.3, J.8, J.12 y J.16), proporcionó las masas exactas y las fórmulas de todos los productos ciclados de las series **21** y **22** (ver Parte Experimental).

La interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional de protones y de carbono 13 (anexos J.4, J.9 y J.13), proporcionó todas las evidencias concluyentes que se requerían para comprobar la formación del anillo central azepínico, y así completar la identificación inequívoca de las nuevas series de 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas sintetizadas. Por eso, en el análisis de los espectros de estos compuestos, la atención se centrará principalmente en las señales de todos los protones presentes en el anillo central azepínico. En primera instancia, se constata que en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de todos los productos de ciclación **21** y **22** ya no se registran las señales que eran generadas por los protones del fragmento alilo, y que eran características en los espectros de las aminopirimidinas precursoras **18** y **20**, pero sí se registran, en cambio, en la región de campo alto e intermedio de los espectros, 4 nuevos grupos de señales características de protones alifáticos, que en conjunto integran para seis protones, y cuyas asignaciones son las que se analizan a continuación.

En la región de campo alto, entre 1.09–1.50 ppm, de los espectros de **21a–s**, **21a'**, **21c'**, **21j'**, **21o'**, **22a–j**, **22c'**, **22f'** y **22i'**, se encuentra un doblete (d) que integra para tres protones, el

cual fue asignado a los protones del grupo metilo incipiente de la posición C-6 (C-7 y C-8) de los recién formados sistemas tricíclicos y tetracíclicos fusionados. Este doblete es, sin duda, la evidencia más significativa de que la ciclación electrofílica intramolecular de los precursores **18** y **20** transcurrió por el modo *7-exo-trig*, ya que de haber procedido por el modo *6-exo-trig*, se observaría, con toda seguridad, un triplete en su lugar.

Otras señales que ratifican la formación del anillo azepínico son las generadas por los nuevos protones diastereotópicos 5-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> (que para los derivados tetracíclicos **21r,s** corresponden a los protones 7-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> y 8-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, respectivamente), y la generada por el nuevo protón enantiotópico 6-H (7-H, para **21s**).

Para la mayoría de los compuestos, los dos protones 5-H<sub>A</sub>/5-H<sub>B</sub> (7-H<sub>A</sub>/7-H<sub>B</sub> o 8-H<sub>A</sub>/8-H<sub>B</sub>) se registran como doblete de dobletes, en las regiones de los espectros comprendidas entre 2.53–3.18 ppm y 1.93–3.57 ppm, respectivamente. Son excepciones los compuestos **21d-f**, **21q** y **21s**, en cuyos espectros las señales de estos dos protones se registran como dobletes de dobletes de dobletes; el tetraciclo **21r**, en cuyo espectro la señal del protón 7-H<sub>B</sub> aparece como un doblete ancho, y como un doblete de dobletes, la del protón 7-H<sub>A</sub>; y los compuestos **22d**, **22e** y **22f'**, en cuyos espectros estas señales no se resuelven bien, registrándose como multipletes. En la serie de los compuestos **21**, los valores de las constantes de acoplamiento para el protón 5-H<sub>A</sub> están en el rango de 14.7–17.4 Hz (acoplamiento geminal) y de 2.0–2.8 Hz acoplamiento con el protón vecino 6-H); los valores de esta última constante de acoplamiento son característicos para acoples *cis*-ecuatorial-eecuatorial, lo que estaría indicando que, en el anillo central azepínico, 5-H<sub>A</sub> tendría una disposición entre ecuatorial y pseudoecuatorial. El protón 5-H<sub>B</sub>, por su parte, presenta valores para la constante de acoplamiento con el protón vecino 6-H de 10.8–12.0 Hz, que son valores más típicos para acoples de tipo *trans*-axial-axial, lo que estaría indicando que, en el anillo central azepínico, 5-H<sub>B</sub> tendría una disposición entre axial y pseudoaxial. La excepción la constituye el protón homólogo designado como 7-H<sub>B</sub> del derivado tetracíclico **21r**, que presenta una constante de acoplamiento con el protón vecino 6-H de 6.2 Hz, lo que estaría indicando que, en el

anillo azepínico de este compuesto, dicho átomo tendría una disposición más cercana a la pseudoecuatorial que a la pseudoaxial.

El análisis detallado de los espectros de los derivados **21g**, **21l**, **21p** y **22j**, es decir, aquellos que están sustituidos en las posiciones C-7 y C-9 por grupos metilo, también reveló que, a diferencia de lo registrado en los espectros de los compuestos ya analizados, en éstos los valores de las constantes de acoplamiento de los protones 5-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> constituyen una excepción, ya que ambos presentan valores equiparables de constantes de acoplamiento con el protón vecino 6-H ( $^3J_{5-H_A,6-H} = 2.6-4.4$  Hz y  $^3J_{5-H_B,6-H} = 3.4-4.9$  Hz). De estos valores relativamente pequeños de las constantes de acoplamiento entre los protones 5-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> y el protón vecino 6-H, se puede inferir que este último, en el anillo central azepínico, estaría adoptando una orientación pseudoecuatorial y, en consecuencia, el grupo metilo en C-6 estaría obligado a adoptar una disposición pseudoaxial; igual situación se presenta en el caso del derivado tetracíclico **21r**. Del anterior análisis comparativo se concluye que la disposición pseudoaxial del grupo 6-CH<sub>3</sub> en los derivados **21g**, **21l**, **21p**, **21r** y **22j** es contraria a la disposición pseudoecuatorial que adopta este grupo en el resto de homólogos sintetizados de las series **21** y **22**. En particular, que el grupo 6-CH<sub>3</sub> en los compuestos **21g**, **21l**, **21p** y **22j** esté obligado a adoptar una disposición pseudoaxial, se puede deducir también de la eventual desaparición completa y/o minimización substancial de las interacciones de repulsión de Van der Waals entre estos protones y los protones del grupo metilo ubicado en la posición C-7, interacciones éstas que sí tendrían lugar si 6-CH<sub>3</sub> adoptara una disposición pseudoecuatorial.

Asimismo, un análisis comparativo detallado de los espectros protónicos de los híbridos moleculares benzimidazol-pirimidina **22a-c**, **22g-j**, **22c'**, y **22i'** con los de la serie de compuestos **21** reveló, que la señal generada por el protón diastereotópico 5-H<sub>ax</sub>, designado como 5-H<sub>B</sub> en los compuestos **21**, y como 5-H<sub>A</sub> en los compuestos **22**, presenta valores de desplazamientos químicos muy similares para las dos series de compuestos, pero, en cambio, el protón 5-H<sub>eq</sub> (5-H<sub>A</sub> en los compuestos **21**, y 5-H<sub>B</sub> en los compuestos **22**), sí experimentó cambios en sus desplazamientos químicos, registrándose en aproximadamente 0.5 ppm

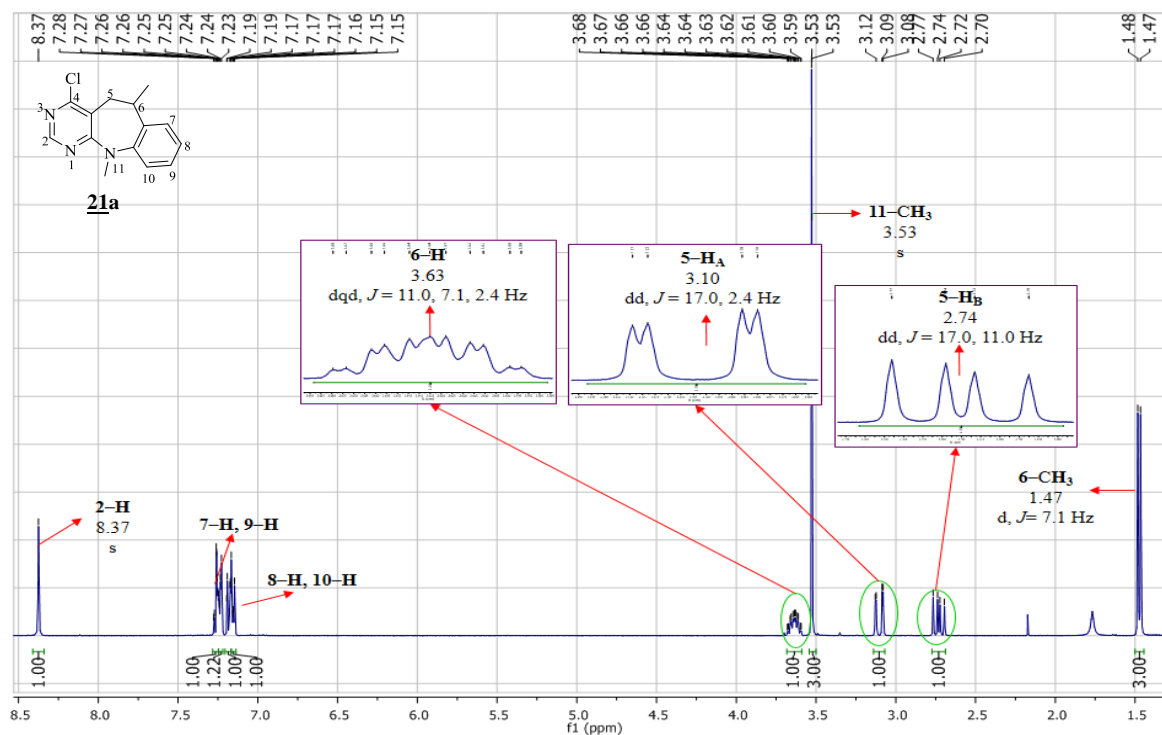
desplazado hacia campo más alto, esto debido, probablemente, a que dicho protón 5-H<sub>B</sub> cae en el cono de protección de la corriente anular diamagnética del anillo de benzimidazol.

El análisis de las señales nuevas registradas en los espectros se finaliza con la asignación de la señal generada por el protón metínico 6-H (7-H para **21s**), la cual, para la mayoría de derivados, se registra como un multiplete, entre 3.54 y 3.65 ppm; sin embargo, para los derivados **21a-e**, **21h-k** y **21s** se registra como un doblete de quartetes de dobletes (dq<sub>d</sub>), multiplicidad ésta que resulta del acople de tipo axial-axial con el protón 5-H<sub>A</sub> (primer doblete), del acoplamiento axial-ecuatorial con el protón 5-H<sub>B</sub> (segundo doblete), y, finalmente, del acoplamiento con los protones del grupo metilo 6-CH<sub>3</sub> (quartete), este último con valores de <sup>3</sup>J entre 6.8–7.2 Hz.

Como ejemplos representativos, y para refrendar lo recién expuesto, en las Figuras 40, 41 y 42 se reproducen los espectros de RMN <sup>1</sup>H de los derivados **21a**, **21r** y **22a**, con todas las señales de todos los protones asignadas. Para mayor claridad, en dichos espectros se han realizado expansiones de las señales generadas por los protones azepínicos diastereotópicos 5-H<sub>A</sub> y 5-H<sub>B</sub> (7-H<sub>A</sub> y 7-H<sub>B</sub>, para **21r**) y de la señal generada por el protón enantiotópico 6-H.

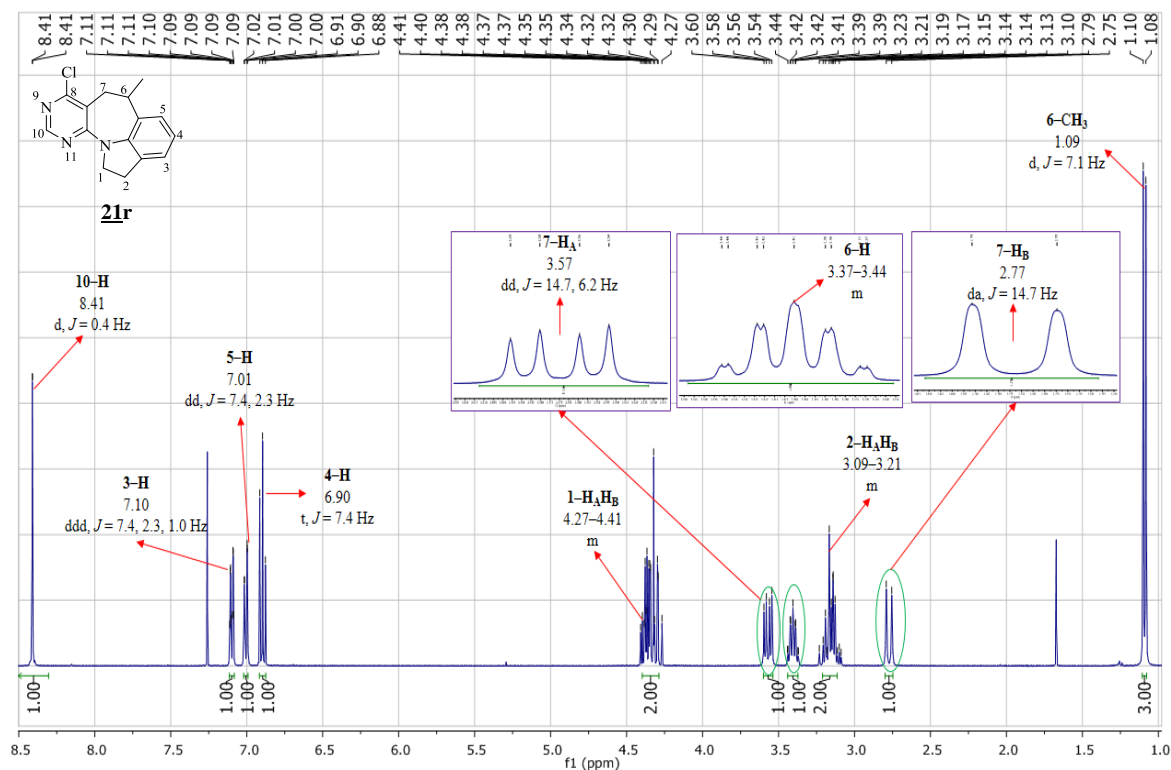
Al observar el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **21a** (Figura 40), se evidencia que en la región alifática, además de las señales pertenecientes a los protones azepínicos, se encuentra un singulete, en 3.53 ppm, que es generado por los protones del grupo metilo conectado al átomo de nitrógeno azepínico. En este espectro también se registra, en 8.37 ppm, la señal generada por el protón pirimidínico 2-H; y en esta misma región de campo bajo, entre 7.15–7.26 ppm, se encuentran las señales pertenecientes a los cuatro protones 7-H, 8-H, 9-H y 10-H del anillo de benceno, con multiplicidades que son acordes con el patrón de su sustitución.

Figura 40. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **21a**



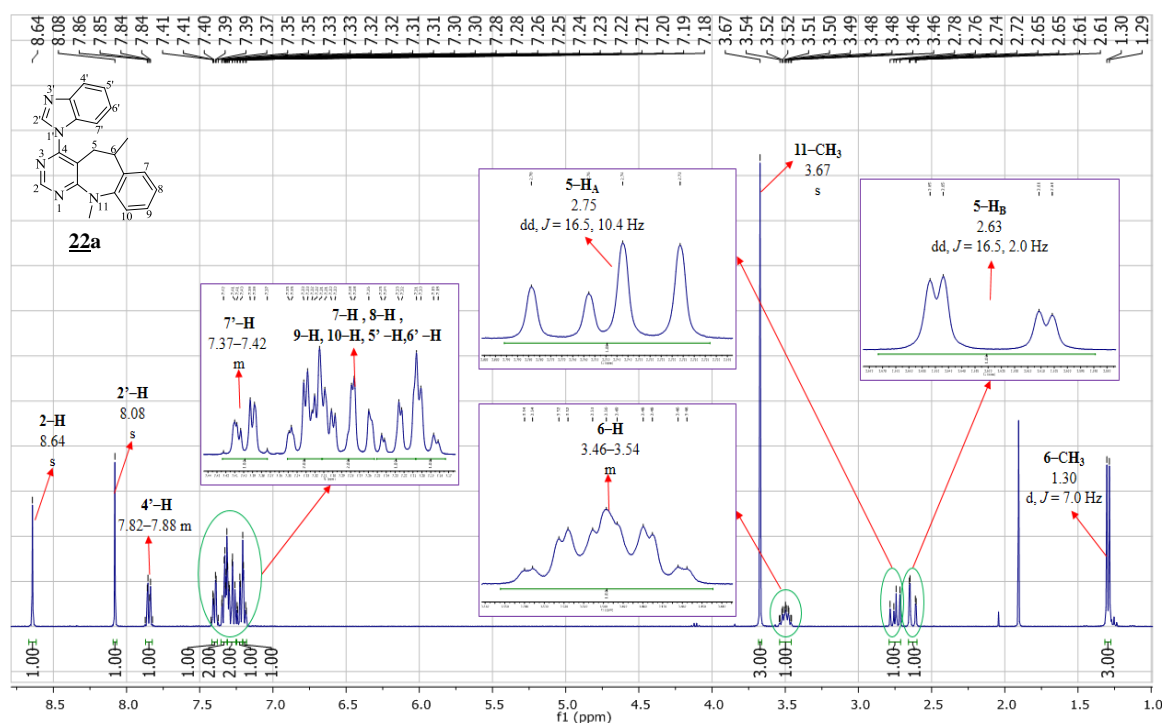
Para el derivado tetracíclico **21r**, como se deduce de su estructura, en la zona alifática de su espectro (Figura 41), conjuntamente con las señales del anillo azepínico, se registran, en los rangos de 4.27–4.41 y 3.09–3.21 ppm, dos multipletes, que fueron asignados a los protones metilénicos 1-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> y 2-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> del anillo de dihidroindol, respectivamente. En la zona aromática, en 8.41 ppm, resuena el protón pirimidínico 10-H, generando un doblete (d) con una constante de acoplamiento de 0.4 Hz; el protón 3-H resuena en 7.10 ppm como un doblete de dobletes de dobletes (ddd); centrado en 7.01 ppm aparece un doblete de dobletes (dd), que fue asignado al protón 5-H; y, finalmente, en 6.90 ppm, como un triplete, aparece la señal del protón 4-H.

Figura 41. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]-azepino[3,2,1-*hi*]indol **21r**



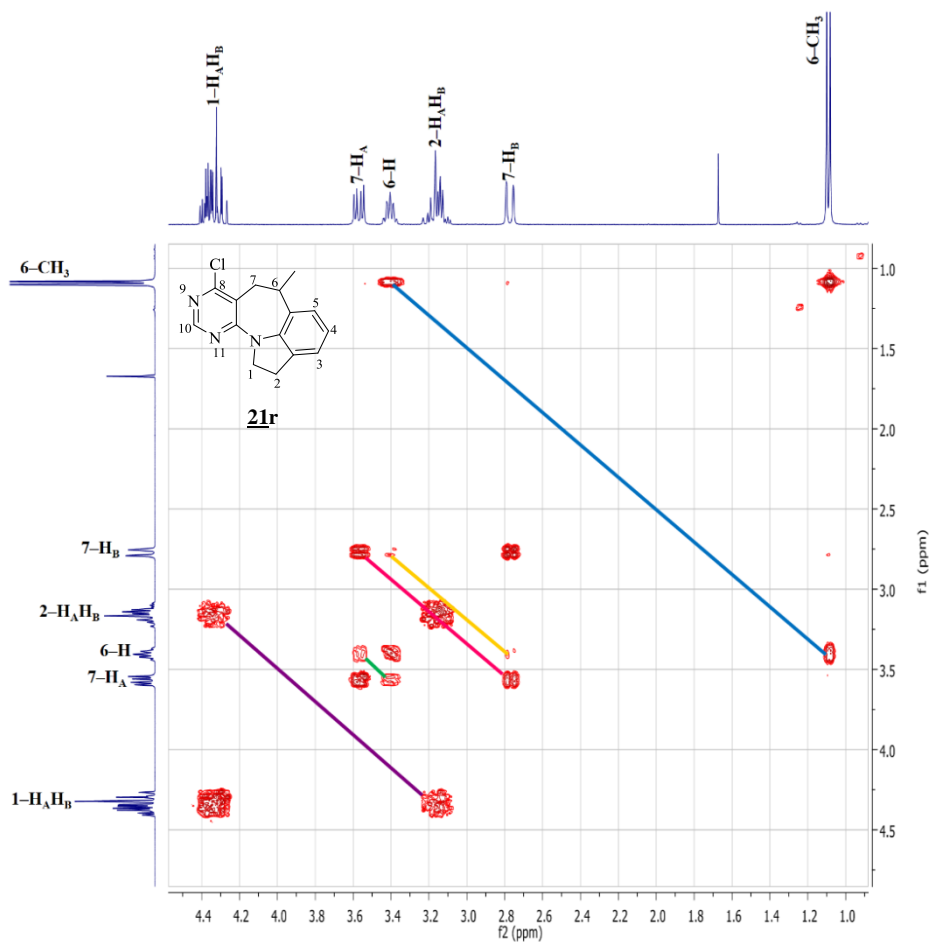
Por último, como es de esperarse, y sin hacer alusión a las señales de los protones azepínicos ya analizadas, en la zona aromática del espectro de la 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **22a**, además del singlete del protón 2-*H*, que aparece en 8.64 ppm, y de las señales de los protones aromáticos 7-*H*-10-*H*, se registran las señales propias de los protones del anillo de benceno del apéndice benzimidazol, todas como multipletes: en 7.82-7.88 ppm, la señal del protón 4'-*H*; en 7.37-7.42 ppm, la del protón 7'-*H*; y en 7.32-7.35 ppm, las de los protones 5'-*H* y 6'-*H*. Adicionalmente, la señal del protón 2'-*H* se registra como un singlete, en 8.08 ppm (Figura 42).

**Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22a**



Como es habitual, la asignación inequívoca de los diferentes protones y la corroboración de los acoplamientos se efectuó con base en la información suministrada por los espectros de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (anexo J.5). Como ejemplo representativo, en la Figura 43 se reproduce el espectro COSY del 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-hi]indol 21r, en el cual se resaltan con líneas coloreadas las interacciones geminales y vecinales que tienen lugar entre los protones alifáticos del sistema tetracíclico formado. Con relación a las interacciones de los protones del anillo dihidroazepínico central, la línea azul representa la correlación vecinal entre los protones del grupo 6- $\text{CH}_3$  y el protón metínico 6-H; la línea fucsia, la correlación geminal entre los protones diastereotópicos 7- $\text{H}_\text{A}$  y 7- $\text{H}_\text{B}$ ; y con las líneas amarilla y verde, las interacciones de los protones metilénicos 7- $\text{H}_\text{B}$  y 7- $\text{H}_\text{A}$  con el protón vecino 6-H, respectivamente. Adicionalmente, las interacciones que se registran entre los protones metilénicos del anillo de dihidroindol 1- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  y 2- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  se representan con la línea morada.

**Figura 43. Expansión de la región alifática del espectro de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (1.00–4.50 ppm) del tetraciclo **21r****



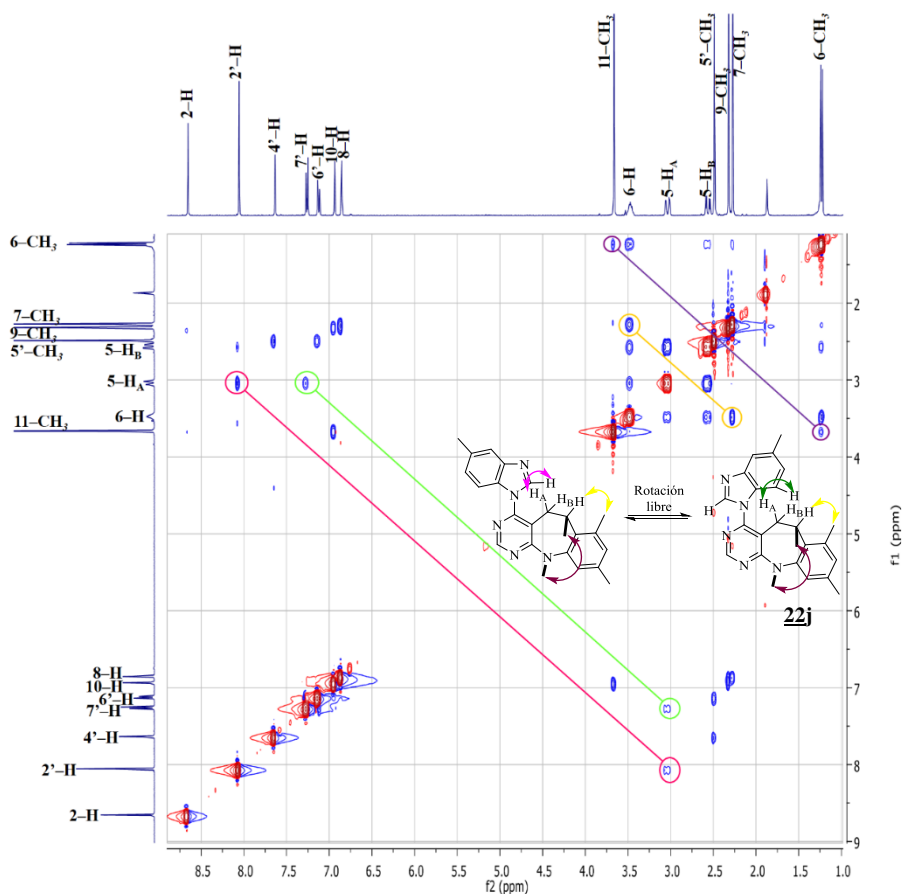
En los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los productos ciclados **21** y **22** (anexos J.4, J.9 y J.13), las señales que confirman su formación son las generadas por los 3 nuevos carbonos con hibridación  $\text{sp}^3$  del anillo dihidroazepínico: el carbono metilénico 5-C (7-C, para **21r**, y 8-C, para **21s**), cuya señal aparece en 33.6–41.7 ppm, el carbono metínico 6-C (7-C, para **21s**), que se registra en 30.1–36.9 ppm, y, finalmente, el carbono metílico 6- $\text{CH}_3$  (7- $\text{CH}_3$ , para **21s**), que aparece en 14.8–21.4 ppm. Por último, la fusión del anillo de benceno por la cara f del anillo central azepínico quedó totalmente demostrada por la aparición de un nuevo carbono cuaternario aromático, el carbono **6a-C** (**5a-C**, para **21r**), cuya señal se registró en 132.3–142.7 ppm, y cuya asignación se corroboró con los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC; en este último espectro se aprecia perfectamente las

interacciones (picos de correlación) entre este carbono cuaternario y las señales de los protones diastereotópicos 5-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> (7-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, para **21r**, y 8-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, para **21s**), así como con el doblete del grupo metilo 6-CH<sub>3</sub> (7-CH<sub>3</sub>, para **21s**).

El análisis riguroso de los espectros NOESY de los híbridos moleculares **22a-j**, **22c'**, **22f'** y **22i'**, aportó información importante sobre sus características rotacionales. Así, en el espectro del híbrido **22j**, que ha sido tomado como ejemplo (Figura 44), claramente se observan las correlaciones que tanto el protón 2'-H como el protón 7'-H del benzimidazol presentan con el protón metilénico diastereotópico 5-H<sub>A</sub> del anillo azepínico (interacciones espaciales resaltadas con las líneas fucsia y verde, respectivamente). De la presencia de estas dos interacciones espaciales se puede inferir que la rotación en torno al enlace C-4/N-1', que es el que conecta al anillo de la pirimidina con el anillo de benzimidazol, no está "restringida" y, en consecuencia, en solución **22j** existe como una mezcla de rotámeros, que son indistinguibles por RMN. Asimismo, se comprobó que este comportamiento conformacional también es una propiedad inherente de los homólogos **22a-c**, **22g-i**, **22c'** y **22i'**.

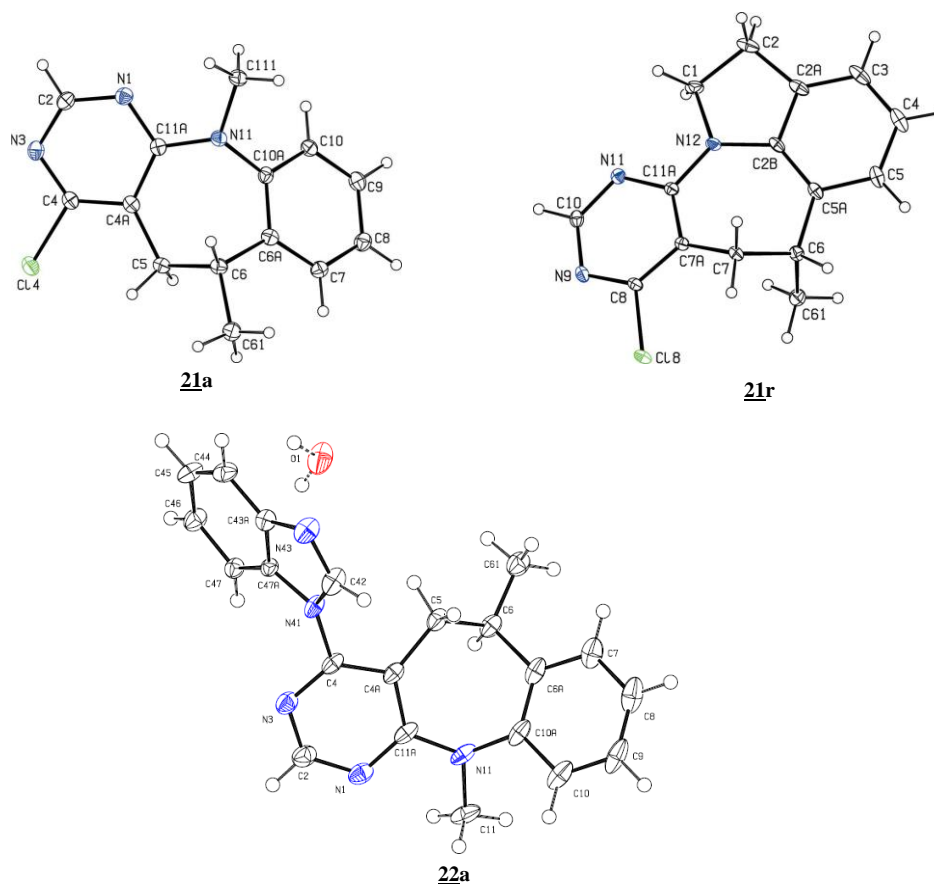
Otra interacción espacial interesante que se registra en el espectro NOESY de **22j**, es la que tiene lugar entre los protones de los grupos metilo 6-CH<sub>3</sub> y 11-CH<sub>3</sub> (línea morada), ya que ésta indica que dichos grupos tienen una disposición *cis* uno respecto del otro (*cis*-pseudoaxial-ecuatorial). Finalmente, con la correlación que se observa entre la señal del protón enantiotópico 6-H y la de los protones metílicos 7-CH<sub>3</sub> (línea amarilla), se reconfirma, una vez más, la asignación correcta e inequívoca que se hizo a la señal generada por estos últimos (singulete), así como la disposición pseudoaxial que se le asignó al grupo 6-CH<sub>3</sub>.

Figura 44. Espectro NOESY de la 6,7,9,11-tetrametil-4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **22j**



Algunos de los compuestos sintetizados de las series **21** y **22**, fueron recristalizados y estudiados por difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió ratificar las estructuras deducidas de los datos espectroscópicos anteriormente analizados. A continuación, en la Figura 45 se presentan los diagramas ORTEP de los tres compuestos que se usaron como ejemplos para realizar la discusión de los datos obtenidos por resonancia magnética nuclear: la benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **21a**, el derivado tetracíclico **21r** y el híbrido molecular **22a**.

Figura 45. Diagramas ORTEP de los compuestos **21a**, **21r** y **22a**



Como ya se mencionó, este estudio permitió confirmar lo que previamente se había deducido sobre la base de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones diastereotópicos 5-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, es decir, la orientación pseudo–ecuatorial del grupo 6–CH<sub>3</sub> en los derivados **21a** y **22a**, y la orientación opuesta (pseudo–axial) de este mismo grupo en el derivado tetracíclico **21r**. Asimismo, a partir del cálculo de las coordenadas Puckering, fue posible determinar que en los compuestos **21a** y **22a** el anillo dihidroazepínico adopta una conformación de tipo bote, mientras que en el compuesto **21r** la conformación del anillo de siete miembros tiene contribuciones significativas tanto de bote–torcido (58%) como de silla–torcida (37%), en tanto que por otra parte, el anillo saturado de cinco miembros del dihidroindol fusionado en este compuesto, adopta una conformación plegada, doblándose a través del eje que une los enlaces designados en el ORTEP como C2–N12.<sup>198,199</sup>

Aunque a través del compuesto **22a** ya se presentó un análisis general de la elucidación estructural de la nueva serie de híbridos moleculares **22a-j**, es necesario, no obstante, hacer un comentario adicional sobre las características conformacionales inherentes especiales de los cuatro híbridos **22d-f** y **22f'**, ya que ellos, en realidad, como lo indican sus espectros de resonancia magnética nuclear, representan una mezcla de rotámeros, llamados, en este caso, atropoisómeros.

El comentario adicional se centrará en el análisis detallado del espectro de RMN <sup>1</sup>H del híbrido molecular **22d**, el cual se ha escogido como ejemplo representativo de los cuatro híbridos **22d-f** y **22f'**. Con ayuda de su espectro protónico se evidencia fácilmente que este compuesto representa una mezcla de atropoisómeros perfectamente distinguibles por RMN, los cuales resultan de la rotación restringida en torno al enlace C-4/N-1', que es el enlace que conecta al núcleo de la pirimidina con el anillo de benzimidazol (por analogía al atropoisomerismo que se observa en el sistema (**208**), pero por rotación en torno al enlace C-N, ver sección 1.6).

Ahora bien, la razón por la que la interconversión de los rotámeros de **22d-f** y **22f'** está restringida, mientras que los de los híbridos **22a-c**, **22g-j**, **22c'** y **22i'** sí se interconvierten "libremente", es la presencia del grupo metilo en el carbono C-2' del benzoimidazol, grupo que al ser más voluminoso que el átomo de hidrógeno crea suficiente impedimento estérico que dificulta, en un alto grado, la mutua interconversión de los rotámeros.

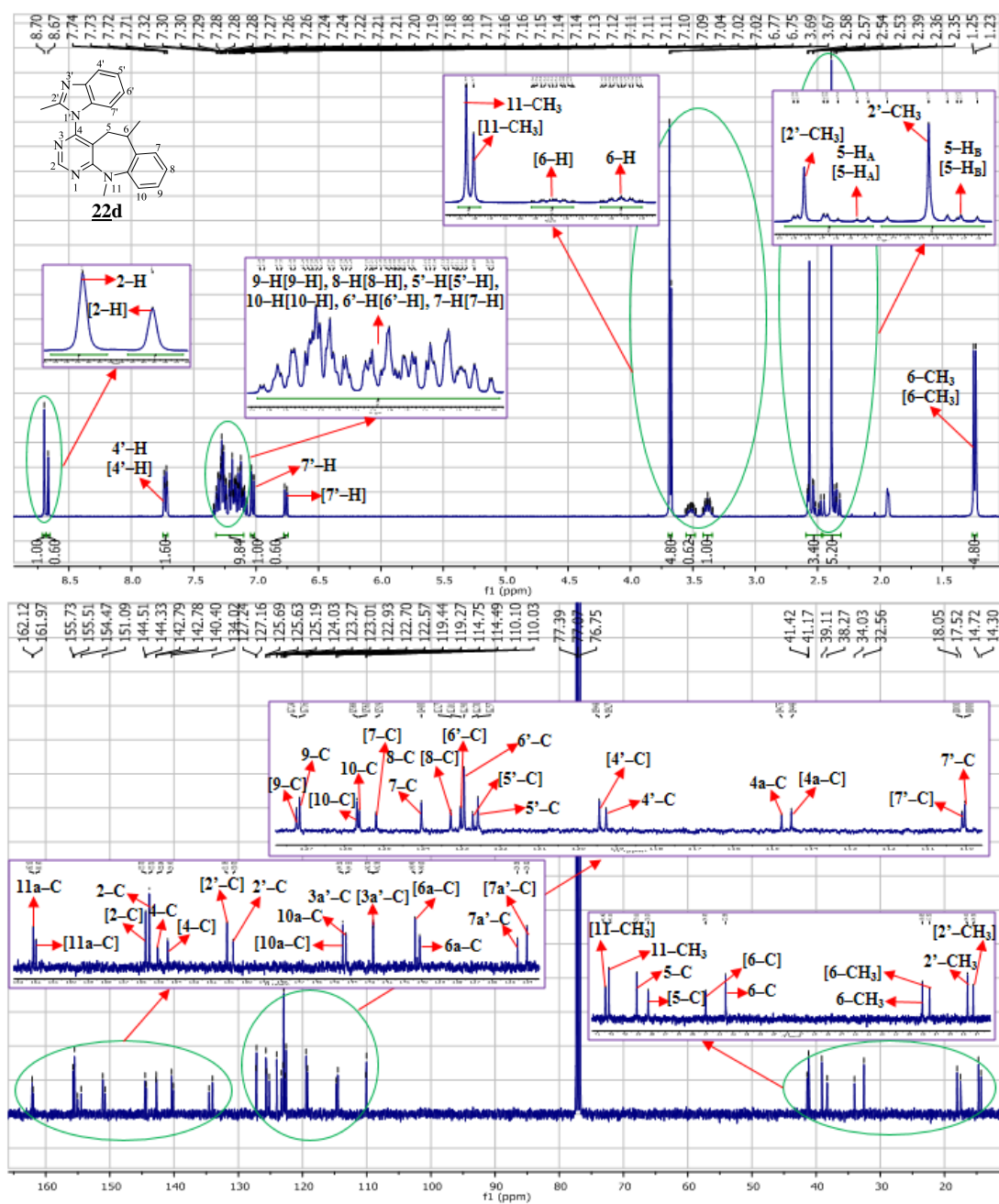
La conclusión que llevó a definir al híbrido **22d** como una mezcla de atropoisómeros se basó en el hecho de que muchas de las señales que se registran en su espectro de RMN <sup>1</sup>H se encuentran duplicadas, presentándose con la misma multiplicidad y con prácticamente las mismas constantes de acoplamiento (ver parte experimental). Para cuantificar la relación de los dos rotámeros, se midieron las áreas de cada una de las señales registradas, determinándose que ellos se encuentran en una relación aproximada de 1:0.6. A continuación, utilizando como referencia los desplazamientos químicos registrados para los protones de los homólogos **22a-c**, **22g-j**, **22c'** y **22i'**, se realizó la asignación de todas las señales (resueltas

y solapadas), las cuales fueron corroboradas inequívocamente con ayuda de los acoplamientos geminales, vecinales y a más de tres enlaces que se registraron en el espectro COSY. El resultado de dicho análisis combinado y exhaustivo fueron las asignaciones que, para mayor claridad, se muestran directamente sobre cada una de las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  que se reproduce en la Figura 46 (las asignaciones que aparecen en corchete pertenecen a los protones del atropoisómero minoritario).

Que el híbrido molecular **22d** representa una mezcla de atropoisómeros, distinguibles por RMN, se puede apreciar mejor en su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , en el que todas las señales de los carbonos se encuentran duplicadas. Para la asignación inequívoca de cada una de estas señales se tuvieron en cuenta las correlaciones C–H que se registraron en los espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. De este análisis resultaron las asignaciones definitivas de todos los carbonos, las cuales, para mayor claridad, se incluyeron directamente en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  que se reproduce también en la Figura 46 (las asignaciones que aparecen en corchetes pertenecen a los carbonos del atropoisómero minoritario).

Aunque la existencia de **22d** como mezcla de atropoisómeros se dedujo a partir de sus espectros de RMN, es interesante anotar que durante el análisis de este compuesto, así como de sus homólogos **22d-f** y **22f'**, por CG–MS sólo se registró un único pico cromatográfico, y no dos como cabría esperar. Esto puede atribuirse a que en CG–MS, antes de ingresar a la cámara de ionización, el compuesto analizado debe previamente eluir de una columna cromatográfica que ha sido calentada hasta los 250 °C, y es a través de este drástico calentamiento que los rotámeros de **22d** adquieren la suficiente energía para superar la barrera energética rotacional a través del enlace C–4/N–1', y pueden, entonces, interconvertirse “libremente”, y a una velocidad tan alta que supera la sensibilidad del cromatógrafo para registrarlos como entidades químicas individuales. De ahí que sólo se haya registrado un único pico cromatográfico con su correspondiente pico del ión molecular.

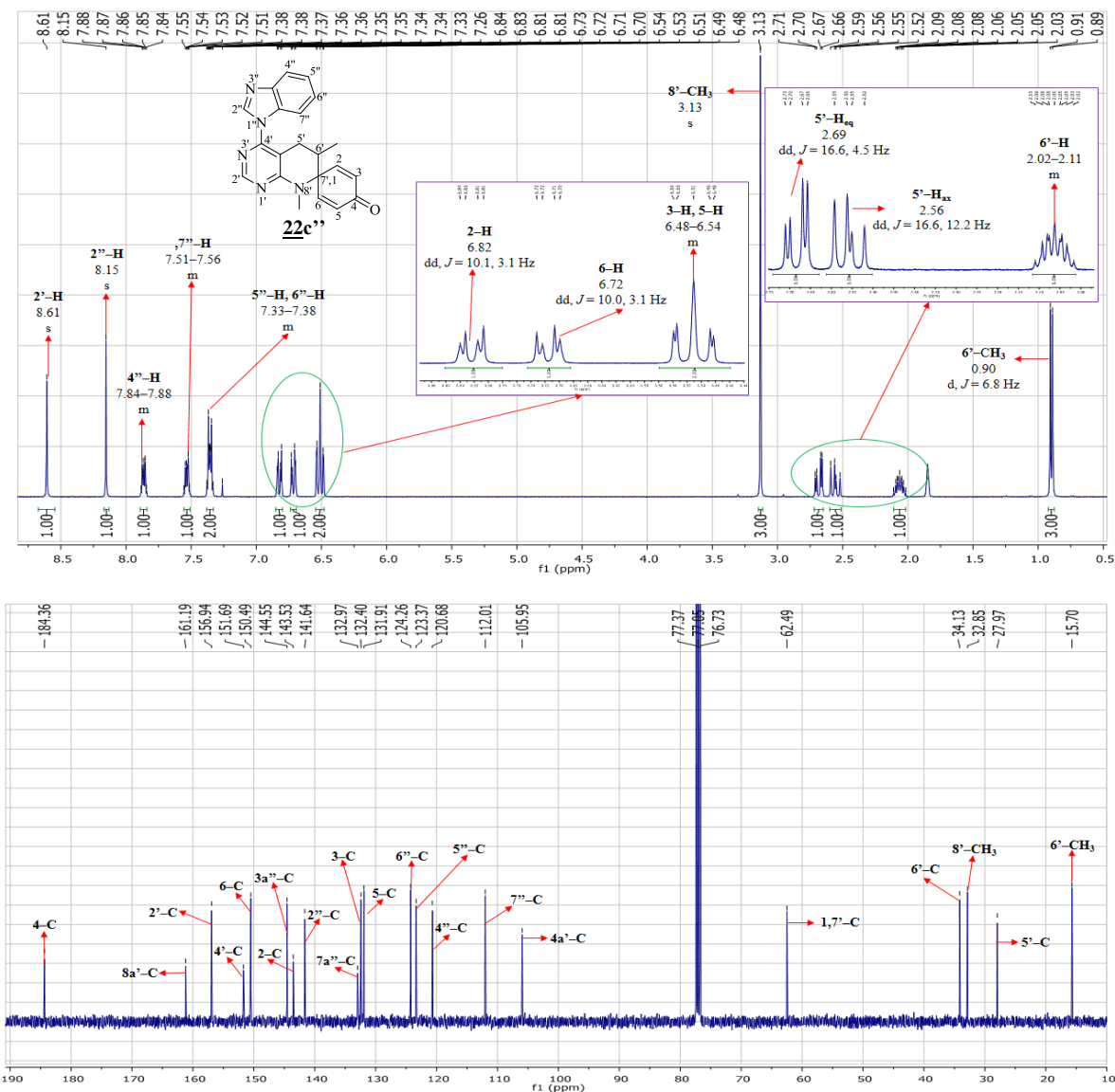
Figura 46. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del híbrido molecular **22d** con las asignaciones de todos los protones y carbonos



Esta sección se finaliza con el análisis de la elucidación de las estructuras de los híbridos moleculares del tipo espiro[ciclohexano-1,7'-pirido[2,3-*d*]pirimidina]-2,5-dien-4-onas **22c''** y **22f''**, que, como ya quedó registrado, se formaron como productos minoritarios

durante el proceso de ciclación de las aminopirimidinas **20c** y **20f**. Para simplificar la discusión, se escogieron los espectros de RMN protónico y de carbono 13 del híbrido **22c''** (Figura 47). Al analizar los desplazamientos químicos y las multiplicidades de las señales que se registran en la zona aromática de su espectro de RMN <sup>1</sup>H, se constata que las generadas por los seis protones de los anillos de la pirimidina (2'-H) y del benzimidazol (2''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H y 7''-H) prácticamente no se diferencian de las generadas por los protones homólogos de los derivados **22c** y **22c'**; pero las otras tres señales que se registran a campo más alto, entre 6.48 y 6.84 ppm, y que integran para cuatro protones, sí se diferencian notablemente de las generadas por los protones del anillo de benceno de los mismos derivados **22c** y **22c'**, principalmente, porque son señales características de protones olefínicos con constantes de acoplamiento *cis*, que es justamente la disposición mutua que tienen los protones en el fragmento no simétrico  $\alpha,\beta$ -insaturado ciclohexano-2,5-dien-4-ona. Los dos dobletes de dobletes (dd), centrados en 6.82 y 6.72 ppm, corresponden a los protones 2-H y 6-H de los carbonos  $\beta$  más electrodeficientes. Estos dos protones tienen una constante de acoplamiento con sus protones vecinos 3-H y 5-H de 10.3 Hz y 10.1 Hz, respectivamente, y una constante de 3.1 Hz, que resulta del acoplamiento de tipo W entre ellos mismos. Las señales de los protones 3-H y 5-H, en cambio, se solapan, por lo que se registran como un multiplete, en 6.48-6.54 ppm. Otra característica de este espectro protónico, que refuerza la conclusión de que **22c''** corresponde al producto de ciclación sobre el carbono *ipso*, y no al producto de ciclación 7-*exo-trig*, es el desplazamiento considerable hacia campo más alto que experimentan las señales de los protones del grupo 6'-CH<sub>3</sub>, y del protón 6'-H del anillo de seis miembros formado (piperidina), en comparación con los desplazamientos químicos que exhiben estos mismos protones cuando hacen parte del anillo dihidroazapínico de la benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **22c**, en cuyo espectro el protón 6-H resuena como un multiplete, en 3.40-3.48 ppm, y los protones metílicos resuenan como un doblete, en 1.26 ppm; en el caso de **22c''**, la señal (multiplete) del protón 6'-H se registra en 2.02-2.11 ppm, en tanto que el doblete que generan los protones metílicos se encuentra centrado en 0.90 ppm. Que las señales de estos dos tipos de protones estén desplazadas hacia campo más alto se debe, posiblemente, a que caen dentro del cono de protección del sistema electrónico del fragmento dienónico.

Figura 47. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la 4'-(1''*H*-benzo[*d*]imidazol-1''-il)-6',8'-dimetil-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[ciclohexano-1,7'-pirido[2,3-*d*]pirimidina]-2,5-dien-4-ona **22c''**

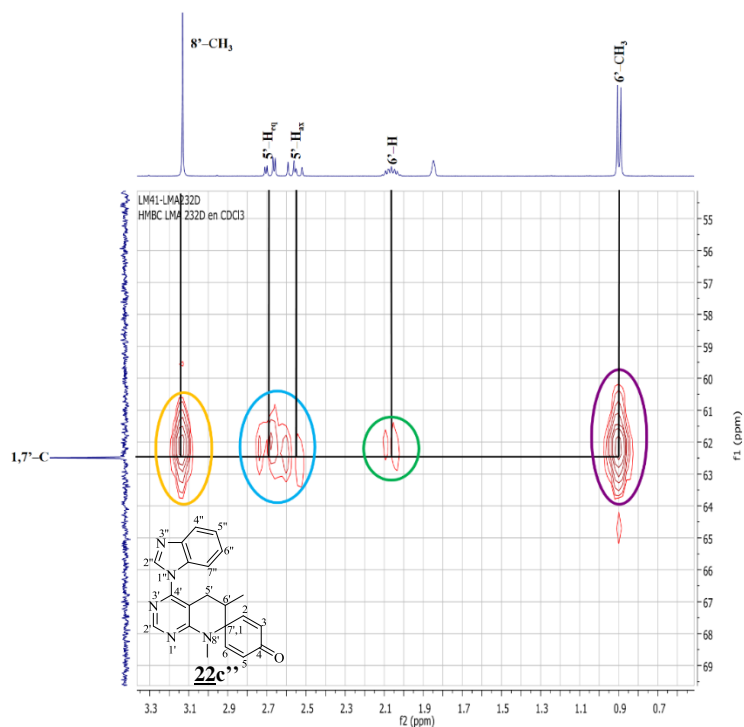


El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  también corroboró la estructura asignada al compuesto **22c''**, ya que en éste se registró, en 62.5 ppm, una nueva señal para un carbono cuaternario  $sp^3$ , que no puede ser más que la del espirocarbono 1-C/7'-C, así como las otras cinco señales que son propias de los carbonos constitutivos del fragmento  $\alpha,\beta$ -insaturado del anillo de ciclohexano-2,5-dien-4-ona: el 5-C, en 131.9 ppm; el 3-C, en 132.4 ppm; el 2-C, en 144.6 ppm; el 6-C, en 150.5 ppm; y, finalmente, el carbono carbonílico 4-C, en 184.4 ppm. Si a

las anteriores señales se le suman las tres nuevas señales que se registraron en la zona de campo alto del espectro, y que están asociadas al carbono metilénico 5'-C, en 28.0 ppm, al carbono metínico 6'-C, en 34.13 ppm, y al carbono metílico 6'-CH<sub>3</sub>, en 15.7 ppm, entonces, queda demostrada definitivamente la formación del anillo heterocíclico de seis miembros (piperidina).

Para despejar cualquier duda sobre la identidad inequívoca de **22c''**, se demostró, con ayuda del espectro de HMBC, la existencia de la espiro fusión del anillo de piperidina y de ciclohexano-2,5-dien-4-ona a través del carbono común 1-C/7'-C. En la Figura 48 se presenta una expansión de la zona de campo alto del espectro, en la que se resaltan con círculos de colores las correlaciones que presenta la señal del carbono espiránico 1-C/7'-C con las señales de los protones del anillo de piperídina 5'-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub> (círculo celeste), 6'-H (círculo verde), así como con las señales de los grupos metilo 6'-CH<sub>3</sub> (círculo morado), y 8'-CH<sub>3</sub> (círculo amarillo).

**Figura 48. Expansión de la zona del espectro HMBC del espirano **22c''** donde se registran las correlaciones entre el espirocarbono 1-C/7'-C y los protones 5'-H<sub>ax</sub>H<sub>eq</sub>, 6'-H, 6'-CH<sub>3</sub> y 8'-CH<sub>3</sub>**



**4.2.4. Diversificación estructural de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 21.** La última parte de esta tesis doctoral se centró en la funcionalización de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 21 a través, nuevamente, de la clásica reacción de sustitución nucleofílica aromática. Se discutirán, por lo tanto, los resultados obtenidos en la síntesis dirigida de las nuevas series de 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 4-butoxilo, 4-dimetilamino y 4-bencilamino sustituidas 23a-f, 24a-h y 25a-e, respectivamente, y de las 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepinas 26a-p.

La preparación de estas cuatro nuevas series tenía como objetivo fundamental incrementar la diversidad estructural sobre el núcleo tricíclico preexistente de la 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, para abarcar un mayor espectro en el espacio químico que permitiera recopilar más información de carácter biológico, acerca de esta clase de compuestos desconocidos. Esta manera de funcionalizar el sistema tricíclico 21 complementa a la funcionalización que se desarrolló con el anillo de benzimidazol, en la generación de la nueva batería de híbridos moleculares 22.

Para cumplir con este cometido se realizaron transformaciones químicas sencillas, que implicaron la sustitución del átomo de cloro presente en la posición C-4 del sistema tricíclico 21 (C-8, para 21r y C-9, para 21s), a través de una sustitución nucleofílica aromática (ya empleada en la síntesis de los precursores 20), empleando como reactivos diferentes agentes nucleofílicos (butanol, *N,N*-dimetilamina, bencilamina e hidracina), y bajo condiciones de reacción variadas (Esquemas 67 y 68).

De una parte, para acceder a los derivados 4-butoxilo sustituidos 23a-f, las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 21a-c, 21c' y 21e,f se calentaron en *n*-butanol a reflujo en la presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Bajo estas condiciones de reacción, el butanol reacciona con el carbonato de cesio y genera una concentración pequeña de butóxido de cesio, que actúa como un nucleófilo fuerte capaz de sustituir con gran eficacia

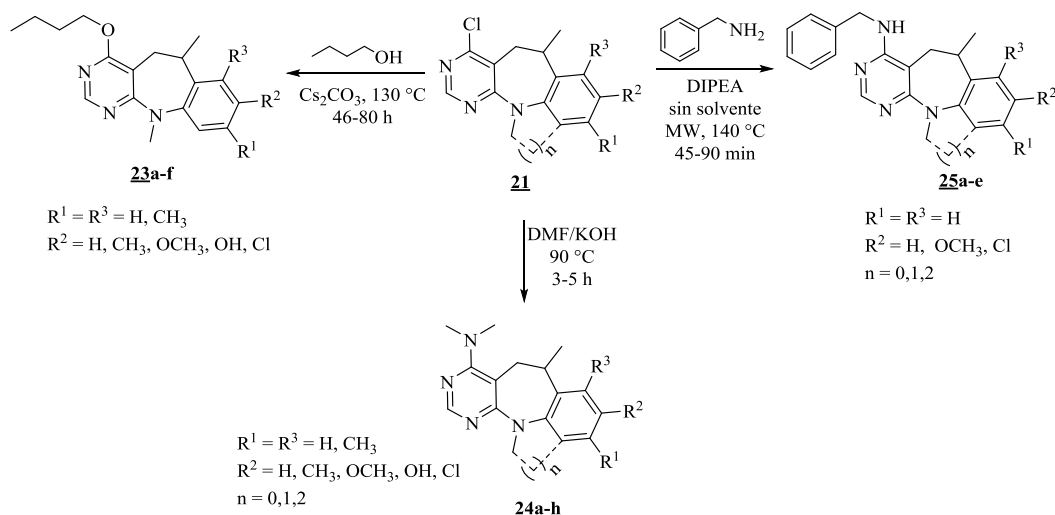
al átomo de cloro, promoviendo así la formación de los productos de butanólisis **23a-f**, los cuales se aislaron, después de ser purificados por cromatografía en columna, con rendimientos del 63–99% (Esquema 67).

De manera análoga, para preparar las 4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **24a-h**, las correspondientes 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a-c**, **21c'**, **21e,f** y **21r,s** fueron calentadas en una mezcla de solución 2 M de KOH y DMF. Bajo las condiciones de calentamiento prolongado utilizadas, la DMF se hidroliza por acción de la solución de KOH, generando *in situ* dimetilamina, que es el agente nucleofílico encargado de realizar la sustitución nucleofílica del átomo cloro, que resultó en la formación efectiva de los productos de descloroaminación **24a-h** (Esquema 67).

Para realizar la síntesis de la serie de 4-(bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **25a-e** se procedió a realizar la correspondiente aminólisis de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a**, **21c**, **21e** y **21r,s** con la bencilamina. Esta transformación química se intentó promover, inicialmente, en las condiciones habituales de reacción, es decir, calentando en etanol la mezcla de reacción compuesta por la respectiva 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, bencilamina, y un exceso de DIPEA como promotor básico, pero bajo estas condiciones la reacción transcurría muy lentamente, y el producto *N*-bencilado esperado se formaba en una muy baja proporción. Por este motivo, se recurrió nuevamente al calentamiento por microondas, empleando la misma metodología que había sido previamente implementada para preparar las aminopirimidinas precursoras **18d-f** y **18s**. En esta ocasión, las reacciones de aminólisis se llevaron a cabo nuevamente en ausencia de disolvente, a una temperatura de 140 °C, pero empleando un exceso de tres equivalentes molares tanto de DIPEA como de la bencilamina. El calentamiento inducido por microondas resultó ser una alternativa efectiva para preparar los compuestos de interés **25a-e**, los cuales, después de la correspondiente purificación por cromatografía en columna de los crudos de

reacción, se aislaron con rendimientos del 66–79%, y en tiempos de reacción más cortos, entre 45 y 90 minutos (Esquema 67).

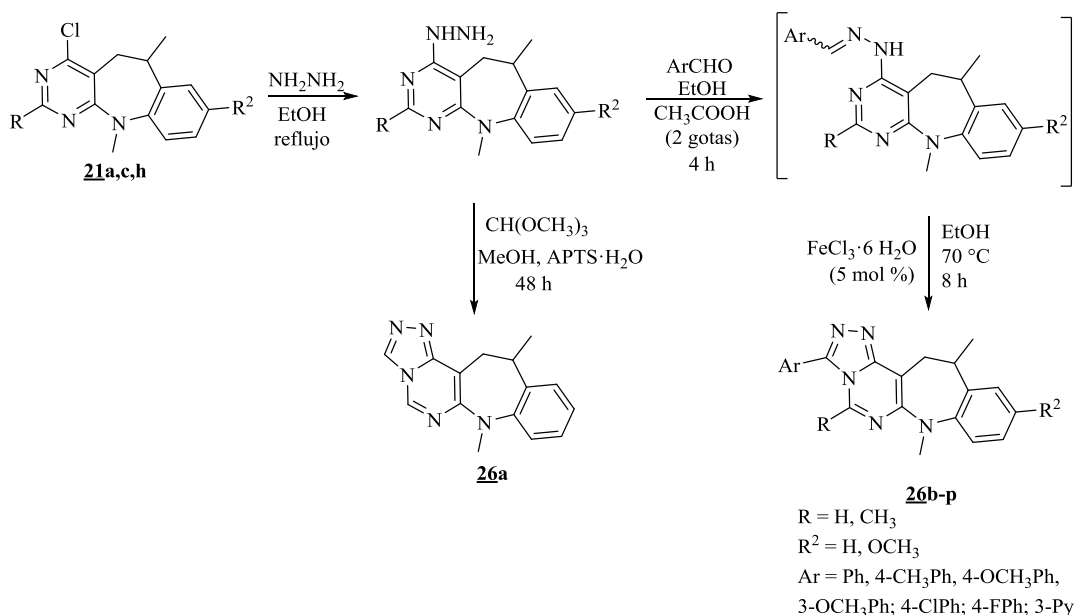
**Esquema 67. Funcionalización de la posición C-4 de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21** vía sustitución nucleofílica aromática**



De otra parte, usando como punto de referencia el prometedor perfil biológico que caracteriza a los derivados del sistema de la [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidina (evidencias de lo cual sirven los ejemplos de compuestos presentados en la sección 1.4 del marco teórico), se decidió incorporar ese mismo tipo de fusión en el núcleo tricíclico de la dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, cuya realización exitosa derivó en la creación de la batería de derivados del nuevo sistema tetracíclico de la 12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo-[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26a-p**. Para preparar esta quimioteca, las dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a**, **21c** y **21h** se hicieron reaccionar con hidracina monohidrato en etanol a reflujo, encontrándose que la hidracina también sustituye con eficacia el átomo de cloro en C-4, rindiendo las correspondientes 4-hidracinil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas intermedias. De estos tres productos intermedios de sustitución nucleofílica aromática, la hidracina derivada de **21a**, sin purificación previa, se hizo reaccionar, a continuación, con ortoformiato de metilo en la presencia de cantidades catalíticas de APTS·H<sub>2</sub>O, para obtener el producto de

ciclocondensación 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26a**. En un proceso de ciclocondensación similar, pero en condiciones oxidativas, los tres derivados 4-hidracinil sustituidos se hicieron reaccionar con diferentes aldehídos (hetero)aromáticos, en etanol a reflujo y ácido acético como catalizador, para producir las correspondientes hidrazonas intermedias de los tipos 4-(2-(arilbencilidenhidracinil)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas, las cuales en la presencia de cloruro férrico, que actúa como agente oxidante, se ciclaron sobre el nitrógeno N-3 del núcleo preexistente de la dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, produciendo los derivados tetracíclicos deseados **26b-p**. El análisis espectroscópico de estos compuestos reveló que efectivamente se trataba de las esperadas 3-aryl-7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo-[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]-azepinas **26b-p**, las cuales se aislaron mediante purificación por cromatografía en columna con rendimientos del 32-79 % (Esquema 68).

**Esquema 68. Desarrollo de la nueva batería de derivados de la 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26a-p****



La elucidación de las estructuras de los productos **23a-f**, **24a-h**, **25a-e** y **26a-p** se basó en las evidencias aportadas por las técnicas convencionales de análisis espectroscópico (IR, GC-MS, HRMS y RMN).

Los espectros de infrarrojo de estas cuatro series de compuestos (anexos K.1, L.1, M.1, N.1, N.5 y N.11), muestran pocas diferencias con respecto a los de sus precursores **21**, y registran prácticamente las mismas bandas de absorción. En el caso de los butoxiderivados **23a-f**, la única diferencia notoria la aporta las bandas de absorción debidas a la tensión de los enlaces C<sub>Ar</sub>-O y O-CH<sub>2</sub>, que se observan claramente entre 1227-1283 cm<sup>-1</sup> y 1072-1118 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, y que representan un claro indicativo de que la reacción de butanólisis sí ocurrió. En los espectros de IR de las 4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido-[5,4-*f*]azepinas **24a-h**, en cambio, no se registran bandas de absorción características que permitan deducir su formación, ya que en sus estructuras, al igual que en las de sus precursores, están presentes los mismos tipos de enlaces (C=N y C-N). En los espectros de IR de las 4-(bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **25a-e**, la presencia de la banda de absorción ancha asociada a la vibración de tensión del enlace N-H del grupo amino secundario, en 3371-3454 cm<sup>-1</sup>, sí constituye una prueba fehaciente de que la reacción de aminólisis entre los compuestos seleccionados **21** y la bencilamina transcurrió satisfactoriamente. Finalmente, en los espectros de IR de los derivados tetracíclicos **26a-p**, el único cambio notable que se observa es en la región de dobles enlaces, en donde, adicionalmente a la banda de absorción asociada a las vibraciones características de los enlaces C=N/C=C del anillo de pirimidina (en 1519-1588 cm<sup>-1</sup>), se registran una o dos bandas de absorción intensas, una de las cuales se registra a números de onda mayores, entre 1617-1628 cm<sup>-1</sup>, como resultado de la introducción del nuevo anillo aromático de triazol, que también contiene enlaces C=N.

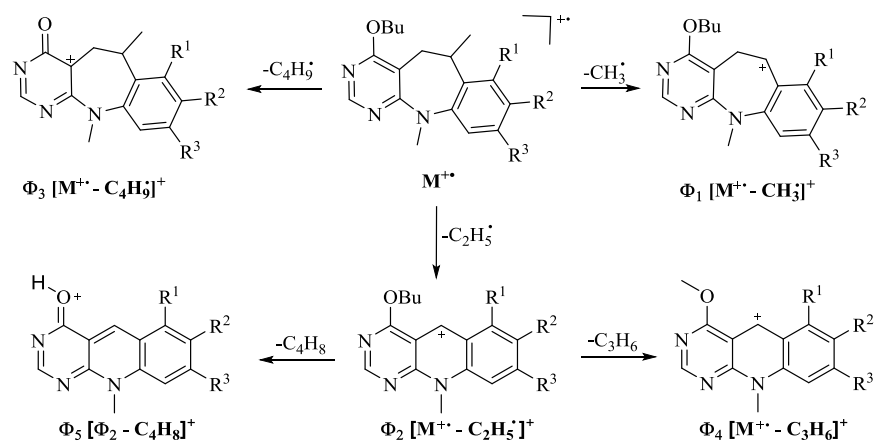
Los espectros de masas obtenidos por impacto electrónico proporcionaron información adicional clave sobre la identidad de los derivados **23a-f**, **24a-h**, **25a-e** y **26a-p** (anexos K.2, L.2, M.2, N.2, N.6 y N.12), al registrar los respectivos iones moleculares que coinciden con sus pesos moleculares. Para toda la serie de 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo-

[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepinas **26a-p**, así como para las 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **23b,c** y **23f**, los iones moleculares registrados corresponden al pico de base.

Como se puede apreciar en los Esquemas 69-72, las pérdidas de los radicales metilo y etilo son escisiones que, sin excepción, experimentan todos los iones moleculares de las series de compuestos **23a-f**, **24a-h**, **25a-e** y **26a-p**, y que, en todos los casos, conducen a la generación de los iones fragmento  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$ , cuyas estructuras más probables son de cationes de los tipos dihidropirimido[5,4-*f*]azepinilio (1-(dimetilamino)-tetrahydro-pirimido-[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*hi*]indol-11-ilio); 1-(dimetilamino)-tetrahydro-6*H*-pirimido-[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*ij*]quinolin-12-ilio), y 5,10-dihidropirimido[4,5-*b*]quinolin-5-ilio (7-(dimetilamino)-dihidro-6*H*-pirimido[4,5-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ilio; 8-(dimetilamino)-dihidro-1*H*,7*H*-pirido[3,2,1-*ij*]pirimido[4,5-*b*]quinolin-7-ilio), respectivamente. Para los derivados 4-dimetilamino sustituidos **24a-e** y **24g,h**, el catión  $\Phi_1$  representa al ión pico de base; mientras que el catión  $\Phi_2$  es el ión pico de base de los compuestos **24f** y **25a-e**.

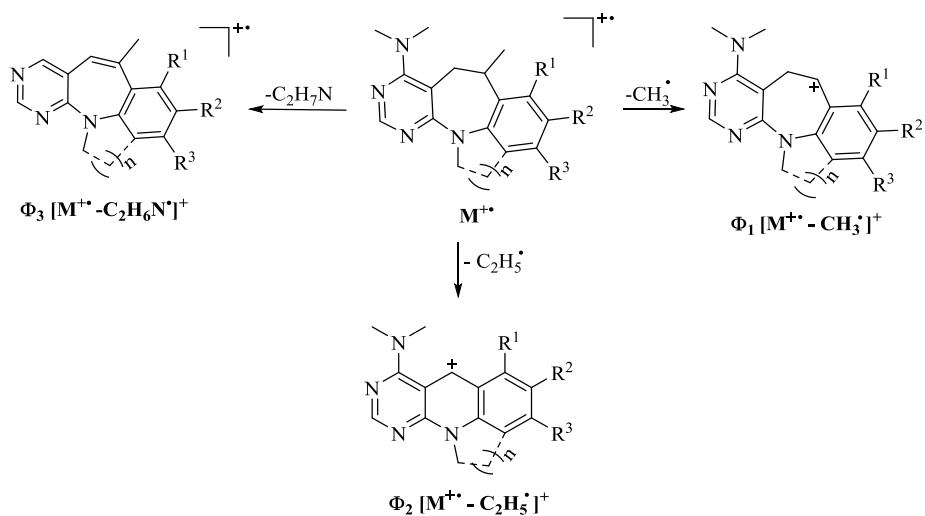
Los iones moleculares de las 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **23a-f**, adicionalmente a la pérdida de los radicales metilo y etilo, también sufren una escisión  $\alpha$  al oxígeno y pierden el radical butilo, que condiciona la generación del ión fragmento  $\Phi_3$  de alta intensidad (61-80%). Para esta misma clase de compuestos, el catión  $\Phi_2$ , por otro canal de fragmentación, que involucra al sustituyente butoxilo en C-4, experimenta las pérdidas de propeno y buteno, pérdidas éstas que condicionan, a su vez, la generación de los respectivos iones fragmento  $\Phi_4$  y  $\Phi_5$ ; este último ión fragmento, con una estructura propuesta del tipo catión 10-metilpirimido[4,5-*b*]quinolin-4(10*H*)-ilideno)oxonio, representa al ión pico de base de los compuestos **23a** y **23d,e** (Esquema 69).

**Esquema 69. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 23a-f**



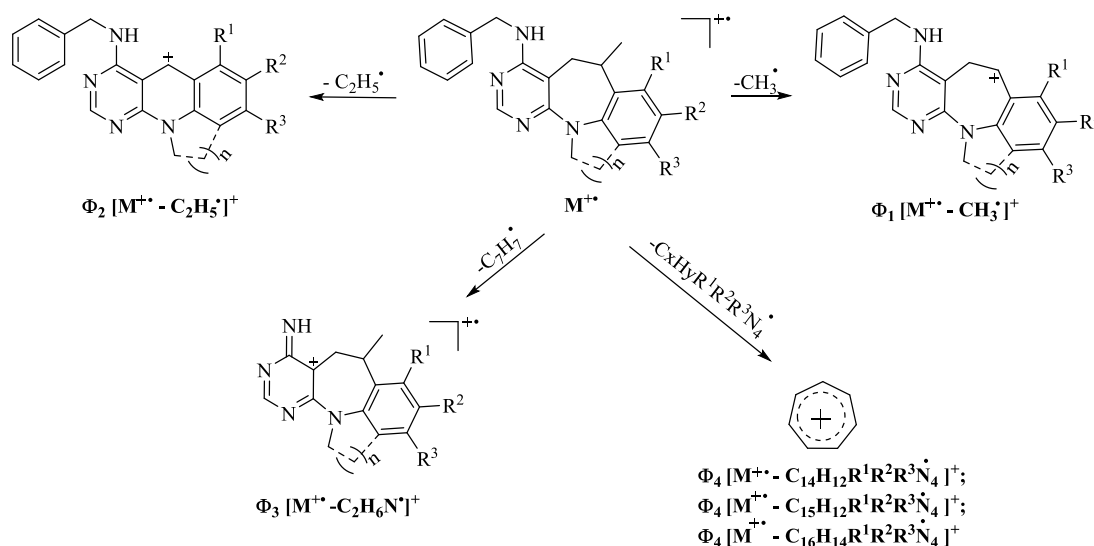
De otro lado, para los iones moleculares de los derivados 4-dimetilamino sustituidos 24a-h es característica la eliminación de una molécula de *N,N*-dimetilamina, escisión que da origen al catión-radical  $\Phi_3$  de intensidad baja (12–18%), con una estructura probable del tipo 6,11-dimetil-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinilio (11-metildihidropirimido-[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*hi*]indolinio o 12-metildihidro-6*H*-pirimido[5',4':6,7]azepino-[3,2,1-*ij*]quinolinio, según corresponda) (Esquema 70).

**Esquema 70. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los derivados 4-dimetilamino sustituidos 24a-h**



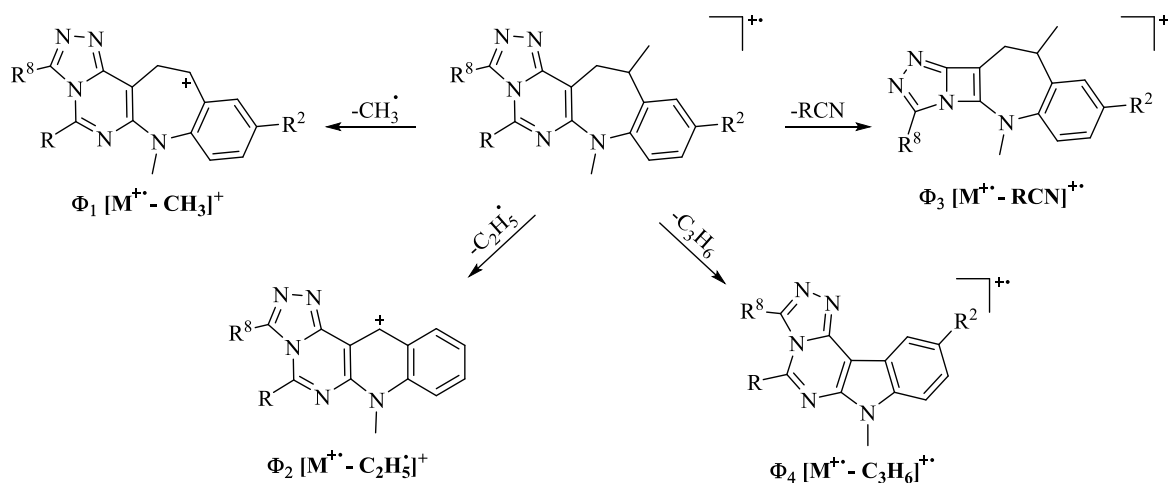
Por su parte, los iones moleculares de los compuestos **25a–e** experimentan una ruptura  $\alpha$  al átomo de nitrógeno del fragmento bencilamino, que da origen al ión fragmento  $\Phi_3$  de mediana intensidad (29–46%), y a su catión complementario tropilio, designado como  $\Phi_4$ , que también se registra con una abundancia relativa entre mediana y alta (17–68%), (Esquema 71).

**Esquema 71. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los derivados 4–bencilamino sustituidos **25a–e****



Finalmente, los iones moleculares de los derivados tetracíclicos **26a–p**, además fragmentarse generando los iones  $\Phi_1$  y  $\Phi_2$ , también experimentan la eliminación de una molécula de ácido cianhídrico (para los compuestos **26a–l**) o de acetonitrilo (para los compuestos **26m–p**), que va acompañada de la generación del catión radical  $\Phi_3$  del tipo 5,10–dimetil–10,11–dihidro–5*H*–[1,2,4]triazolo[4',3':1,4]azeto[2,3–*b*]benzo[*f*]azepinilio, y de una molécula de propeno que resulta en la formación del catión–radical  $\Phi_4$ , al que se le asignó una estructura probable del tipo 7–metil–7*H*–[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5–*b*]indolinilio (Esquema 72).

**Esquema 72. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los derivados tetracíclicos 26a-p**



El análisis de las cuatro series de compuestos 23a-f, 24a-h, 25a-e y 26a-p por espectrometría de masas de alta resolución (anexos K.3, L.3, M.3, N.3, N.7 y N.13), proporcionó sus masas exactas, que están en estricta correspondencia con sus fórmulas condensadas.

Después de analizar los espectros de RMN de los compuestos 23a-f, 24a-h, 25a-e y 26a-p no quedó ninguna duda de que cada una de las transformaciones químicas que se realizó a los productos seleccionados 21 había transcurrido como se esperaba, y que las estructuras asignadas a los productos aislados eran las correctas. Con el propósito de abreviar el análisis de la caracterización de estas cuatro series de derivados, se seleccionaron, como ejemplos representativos de cada serie, los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos 23a, 24a, 25a, y 26b, los cuales se reproducen en las Figuras 49, 50, 51 y 52.

Al comparar los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los productos 23a, 24a, 25a, y 26b con el de su precursor común, la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 21a, se constata que los valores de los desplazamientos químicos, así como las multiplicidades y los valores de las constantes de acoplamiento de las señales generadas por los protones (aromáticos y alifáticos) del sistema tricíclico de la pirimidobenzazepina se

diferencian muy poco. De los cuatro espectros protónicos seleccionados, en el del derivado tetracíclico **26b** es en el que se observan las diferencias más significativas en los desplazamientos químicos de los protones metilénicos diastereotópicos del anillo de azepina y del protón pirimidínico 5-H: el doblete de dobletes perteneciente al protón 13-H<sub>A</sub> (protón pseudoecuatorial) se encuentra en 3.51 ppm y en 3.12 ppm, el 13-H<sub>B</sub> (protón pseudoaxial), mientras que el singulete generado por el protón 5-H se localiza en 9.02 ppm. Estas tres señales se registran hacia campo más bajo en comparación con las homólogas de su precursor **21a**, probablemente, como consecuencia del efecto de desapantallamiento anisotrópico que ejerce el anillo de triazol que se ha fusionado al de la benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina.

Las señales que marcan la diferencia entre los espectros del precursor **21a** y los de sus productos de diversificación **23a**, **24a**, y **25a**, son aquellas generadas por los protones de los nuevos apéndices o grupos incorporados al sistema tricíclico de la 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, es decir, las generadas por los protones de los grupos butoxilo (**23a**), N,N-dimetilamino (**24a**), y N-bencilamina (**25a**), respectivamente.

Así, en el espectro del butoxil derivado **23a** (Figura 49), se registran cuatro nuevas señales que integran para nueve protones; éstas son: centrado en 4.28 ppm aparece un triplete ( $J = 6.6$  Hz) que fue asignado a los protones metilénicos adyacentes al átomo de oxígeno (1'-CH<sub>2</sub>-), a campo más alto, en 1.67-1.74 ppm, se registra un multiplete que fue asignado a los protones metilénicos 2'-CH<sub>2</sub>-, el multiplete que aparece en 1.38-1.48 ppm fue asignado a los protones 3'-CH<sub>2</sub>-, y, finalmente, el triplete ( $J = 7.4$  Hz) que se encuentra centrado en 0.95 ppm es generado por los protones del grupo metilo terminal 4'-CH<sub>3</sub> del fragmento butoxilo.

De otra parte, en el espectro del derivado **24a** (Figura 50), en 2.84 ppm, se registra un singulete que integra para 6 protones, el cual corrobora la presencia del grupo dimetilamino en C-4 del sistema tricíclico.

Figura 49. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **23a**

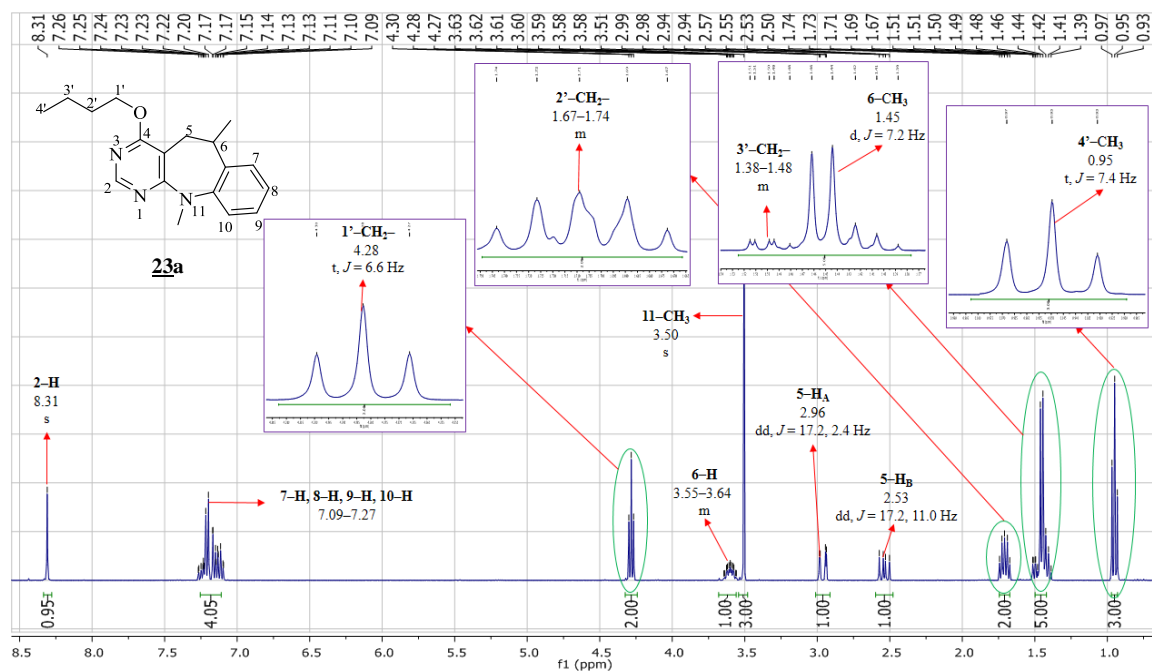
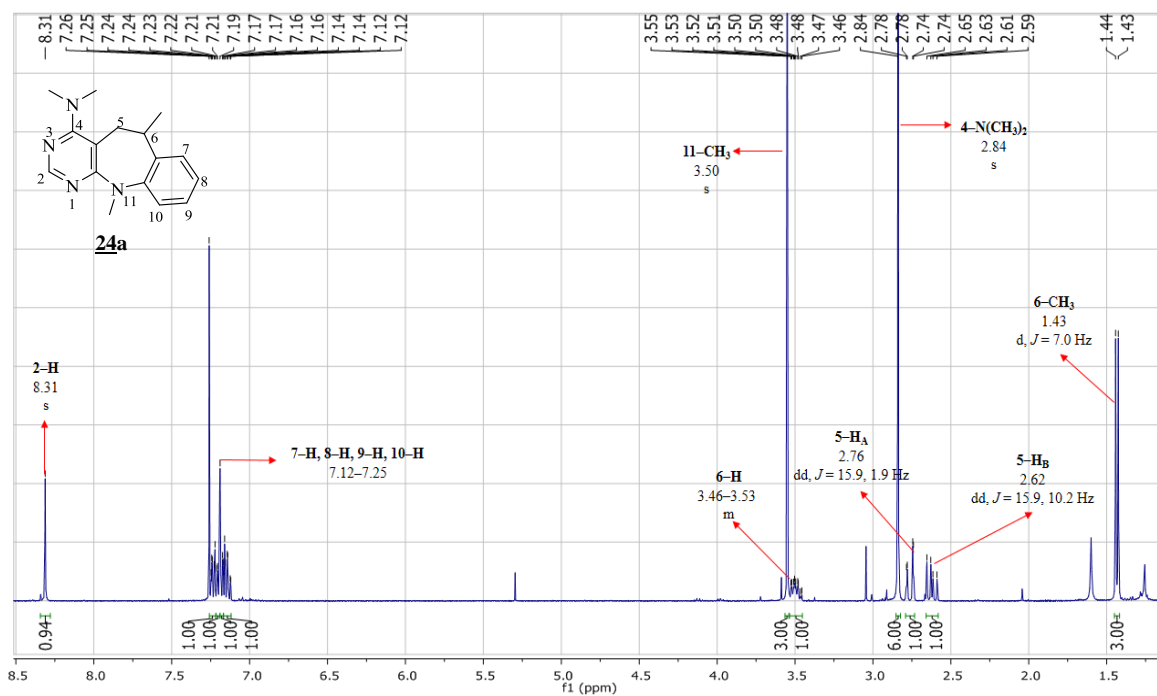
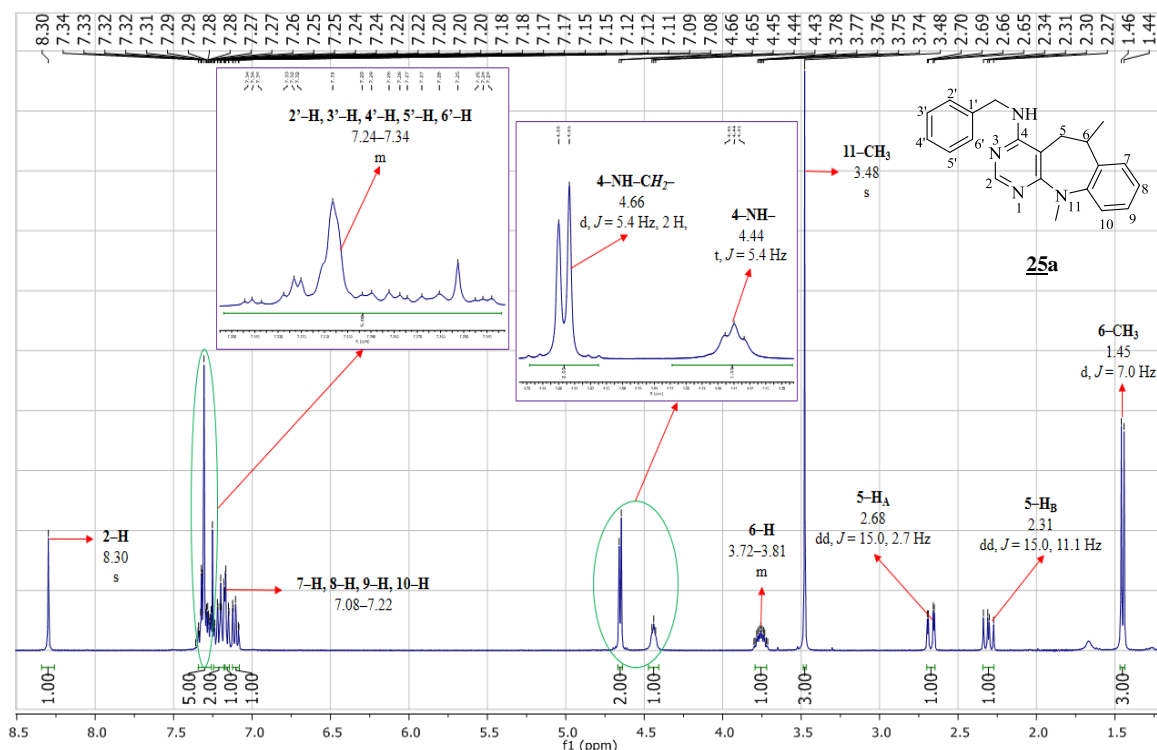


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **24a**



En el espectro del derivado **25a** (Figura 51), en cambio, se registran las señales de los protones del fragmento N-bencilo. El triplete que está localizado en la región de campo intermedio (4.44 ppm), con una constante de acoplamiento de 5.4 Hz, fue asignado al protón del grupo amino secundario, mientras que el doblete que se encuentra centrado en 4.66 ppm fue asignado a los protones del metileno adyacente; adicionalmente, en la región aromática, en el rango de 7.24–7.34 ppm, se registra un nuevo multiplete que integra para cinco protones, el cual, con toda seguridad, fue generado por los protones aromáticos 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H y 6'-H del nuevo anillo de benceno.

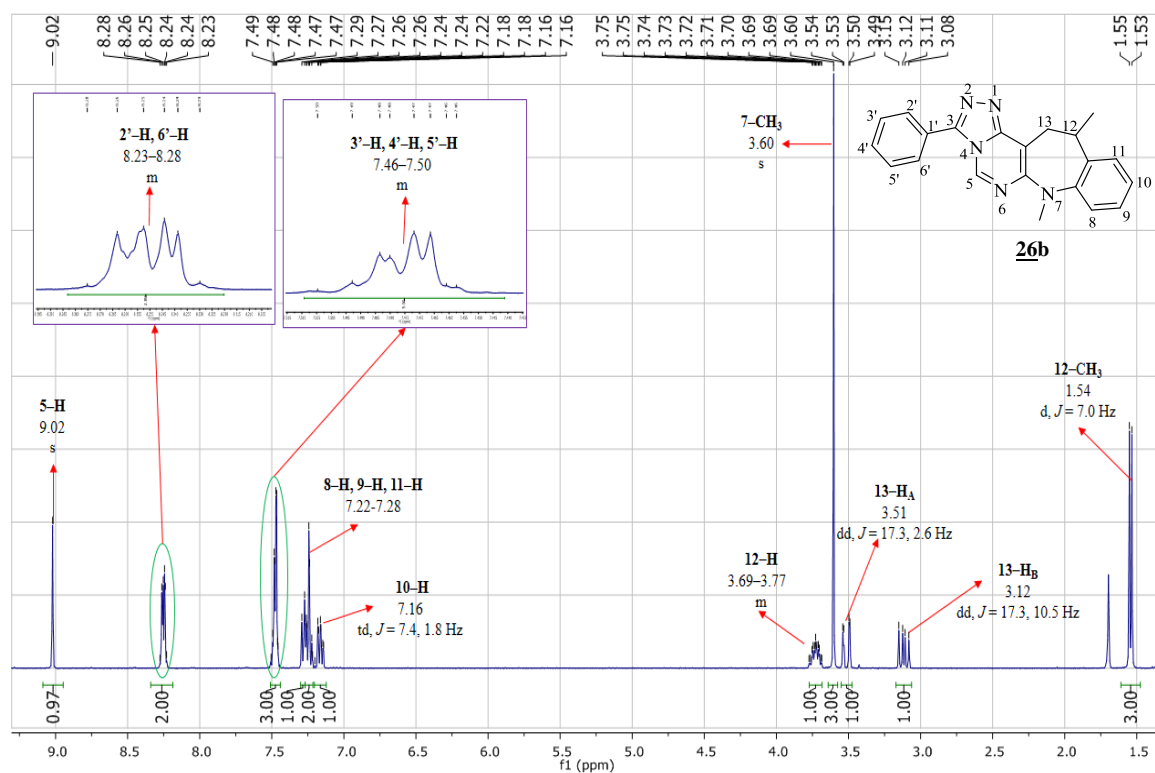
**Figura 51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-(bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **25a**



Finalmente, para el derivado tetracíclico triazolofusionado **26b** (figura 52), las señales particulares que dan cuenta de su identidad corresponden a las generadas por los protones aromáticos del sustituyente 3-fenilo del anillo de triazol: los dos multipletes que se registran entre 8.23–8.28 ppm y 7.46–7.50 ppm. El multiplete que se encuentra a campo más bajo y que integra para dos protones, es generado por los dos protones magnéticamente equivalentes

2'-H y 6'-H, mientras que el segundo, que integra para tres protones, es generado por los tres protones restantes 3'-H, 4'-H y 5'-H.

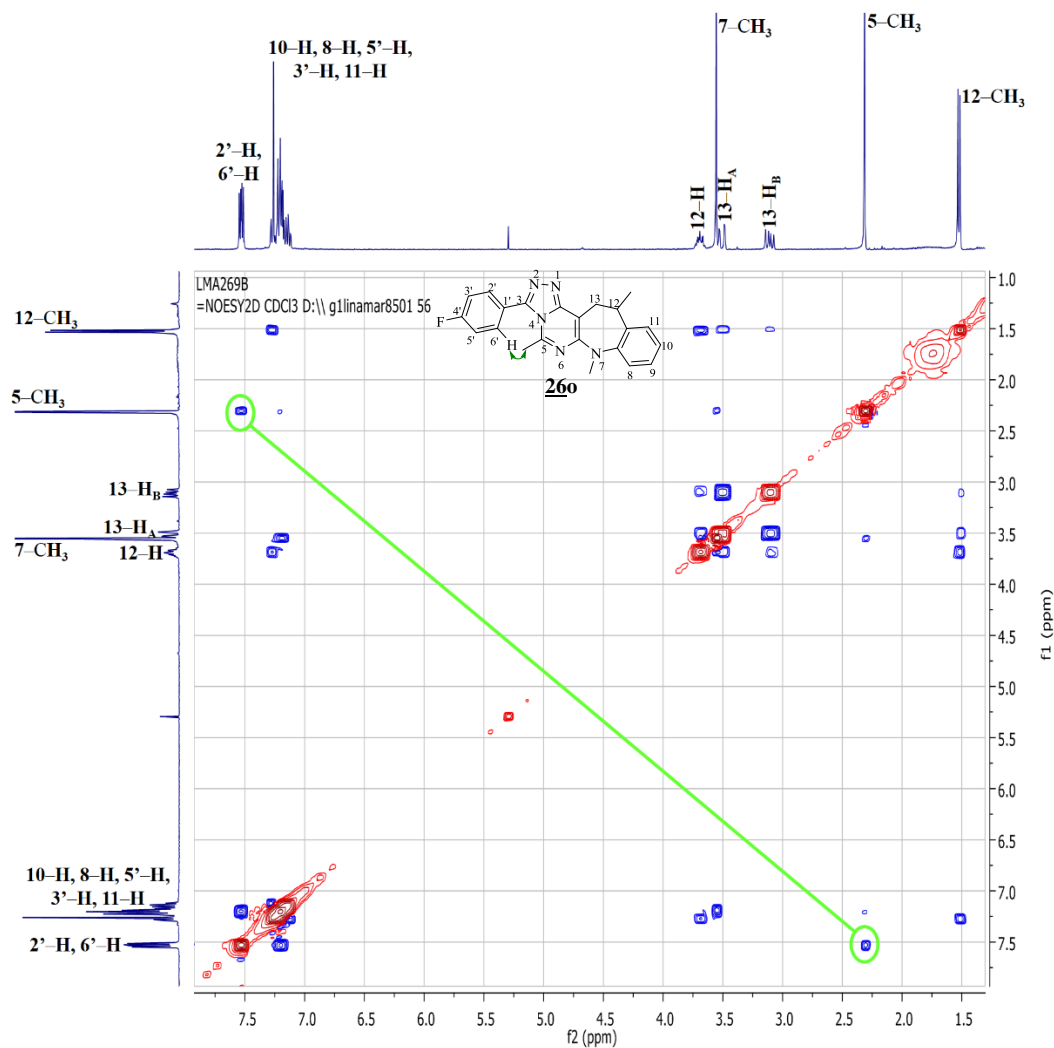
**Figura 52. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 7,12-dimetil-3-fenil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo-[4',3':1,6]pirimido[4,5-b]benzo[f]azepina 26b**



Con el fin de obtener evidencias adicionales sobre la fusión del anillo de triazol al anillo de pirimidina en los compuestos tetracíclicos de la serie 26, se adquirieron los espectros NOESY (Anexo N.10 y Figura 53) de varios derivados de esta serie; el análisis de estos espectros se centró, principalmente, en la presencia o ausencia de la correlación espacial entre la señal de el protón pirimidínico (o protones del grupo metilo, según corresponda) en C-5 y las señales generadas por los protones aromáticos 2'-H y 6'-H del sustituyente (hetero)arilo ubicado en la posición C-3 del triazol. Tal como se esperaba, en el espectro NOESY del derivado 26b que se reproduce en la Figura 53 y que fue escogido como ejemplo representativo, se registra con nitidez la correlación espacial que se buscaba, es decir, la correlación entre el singulete

del 5-CH<sub>3</sub>, en 2.31 ppm, y el multiplete generado por los protones 2'-H/6'-H, en 7.50-7.56 ppm, con lo cual se corroboró la conectividad o modo de fusión que había sido asignado a estos dos heterociclos dentro de la estructura tetracíclica general de los compuestos **26**.

**Figura 53. Espectro NOESY de la 3-(4-flúorofenil)-5,7,12-trimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-b]benzo[f]azepina **26o****

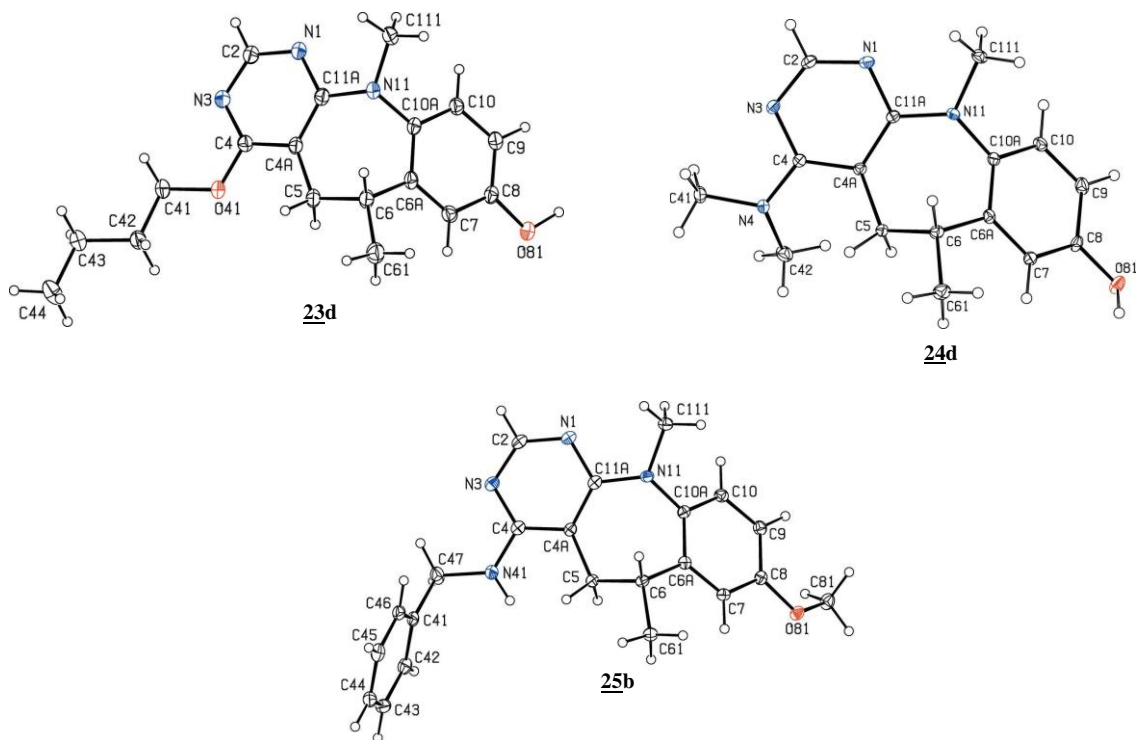


Con el análisis combinado de los espectros de RMN <sup>13</sup>C (anexos K.4, L.4, M.4, N.4, N.9 y N.15) y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, se completó la identificación inequívoca de cada uno de los compuestos de las series **23-26**. Como era de esperar, en los espectros de las series de compuestos **23-25** se registran las señales de todos los carbonos

que constituyen el esqueleto carbonado del nuevo apéndice o grupo que fue incorporado a la posición C-4 de las 5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas seleccionadas **21** (butoxilo, *N,N*-dimetilamino y bencilamino), mientras que en los espectros de los productos tetracíclicos **26a-p** se registran las señales propias del carbono C-3 del anillo de [1,2,4]triazol fusionado y los carbonos del sustituyente arilo en C-3. Lo más notable en los espectros de esta serie de triazolopirimidinas es el drástico desplazamiento hacia campo alto, en aproximadamente 21 ppm, que experimentó el carbono pirimidínico C-5, que ahora se registra en el rango de 131.8–142.0 ppm, en comparación con el desplazamiento químico del carbono homólogo en los espectros de sus precursores. Este desplazamiento hacia campo alto del carbono pirimidínico C-5 pudo ser originado por el cambio de entorno electrónico que experimentó dicho átomo al fusionarse el anillo de triazol al anillo de pirimidina, esto es, que mientras en los precursores seleccionados **21**, el C-2 pirimidínico hacía de puente entre dos nitrógenos piridínicos pi-electrodeficientes, en los tetracíclicos **26** el C-5 conecta a un nitrógeno piridínico pi-electrodeficiente con un nitrógeno pirrólico pi-electroexcedente.

Para concluir con este análisis estructural, en la Figura 54 se presentan los diagramas ORTEP de monocristales de los compuestos **23d**, **24d** y **25b** que se lograron difractar con éxito. Las estructuras obtenidas a partir de los datos de difracción revalidan fehacientemente lo anteriormente deducido a partir, principalmente, de los datos de RMN y espectrometría de masas.<sup>200</sup>

Figura 54. Diagramas ORTEP de las 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 4-sustituidas **23d**, **24d** y **25b**



## 5. ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS NUEVAS 6,11-DIhidro-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS Y SUS DERIVADOS

### 5.1. GENERALIDADES

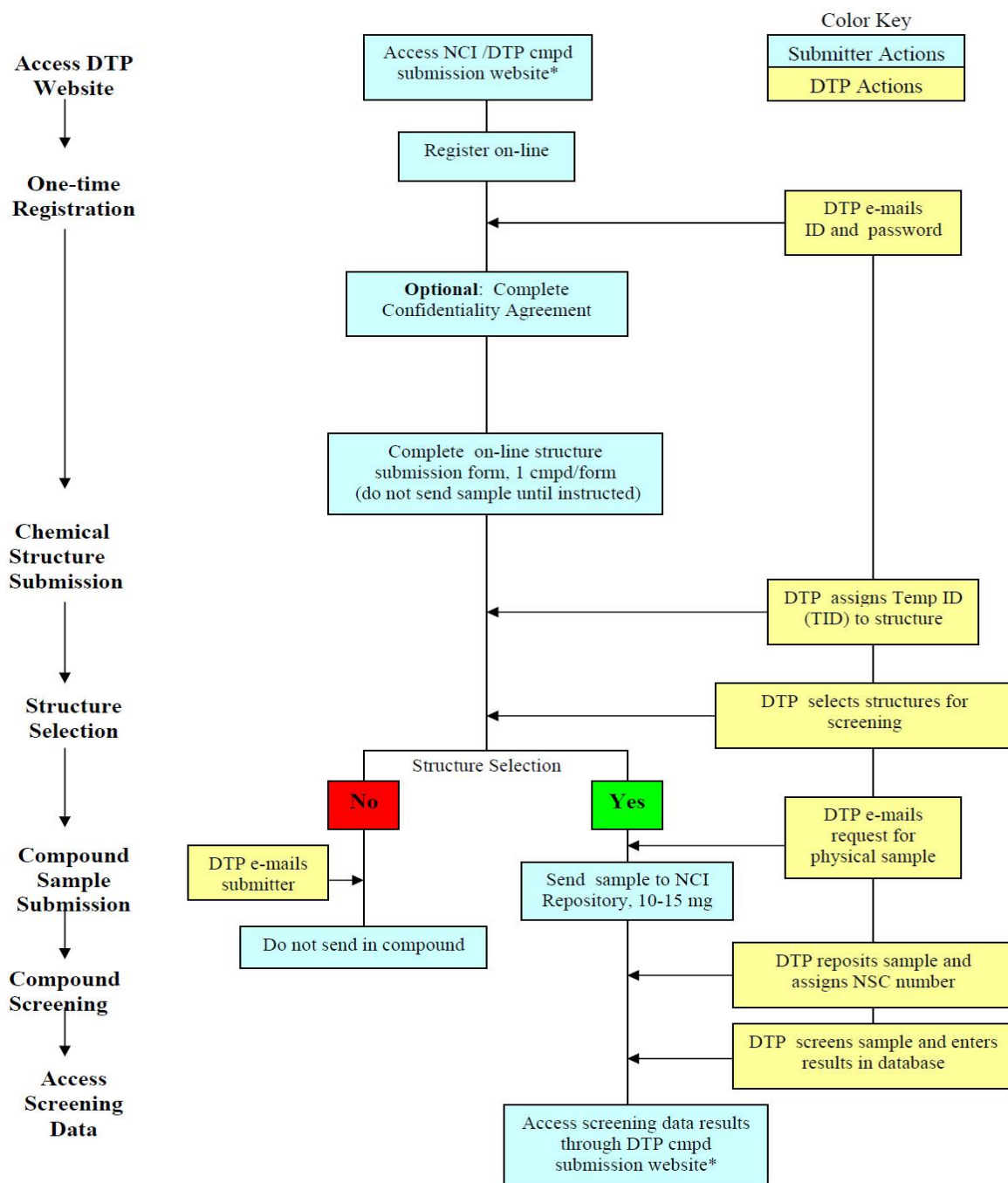
El término cáncer hace referencia a un amplio grupo de enfermedades (hasta la fecha se han identificado más de 100 tipos), que se constituyen en una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los distintos tipos de cánceres tienen en común que se caracterizan por el crecimiento descontrolado de células anormales, que desemboca en la formación de tumores malignos o neoplasias. De no controlarse el crecimiento de los tumores, las células malignas se diseminan a otros órganos donde forman nuevos tumores, proceso que se conoce como metástasis, y cuyo desenlace inevitable es la muerte. El cáncer se clasifica de acuerdo al tipo de célula del que procede. La mayoría de los cánceres conocidos se incluyen en uno de los siguientes tipos principales: carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y mielomas. Los carcinomas son los tipos más comunes de cáncer, y abarcan los tumores sólidos de tejidos epiteliales. Los sarcomas son los cánceres menos frecuentes, en esta categoría se incluyen los tumores sólidos que se forman en el hueso y los tejidos blandos (incluidos músculos, vasos sanguíneos y linfáticos y tejidos fibrosos). Finalmente, las leucemias y linfomas hacen referencia a cánceres que atacan las células sanguíneas. Los tumores, a su vez, se clasifican, nuevamente, de acuerdo al tejido u órgano de origen (por ejemplo, carcinoma de pulmón, o de mama, etc).<sup>201</sup>

En Colombia, los datos estadísticos del Instituto Nacional de Cancerología, indican que durante los años 2007–2011 se registraron en el país 29.734 casos nuevos de cáncer por año en hombres y 33.084 casos en mujeres. Durante ese mismo período, los diferentes tipos de cáncer causaron 16.081 muertes por año en la población masculina y 16.572 en la femenina. Entre los hombres, los tipos de cáncer más frecuentes fueron: próstata, estómago, pulmón, colon–recto y ano, y linfomas no Hodgkin, mientras que en las mujeres, el cáncer de mama, cuello del útero, colon–recto, ano, estómago y tiroides fueron los más prevalentes.<sup>202</sup>

Debido a que el cáncer constituye un enorme problema de salud pública que no reconoce fronteras ni condición social, se han creado múltiples instituciones gubernamentales y privadas que tienen como misión fundamental encontrar una solución radical a esta problemática. Una de esas instituciones es el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI), ente que desde su apertura, en el año 1955, y a través de diversos programas, ha facilitado el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anticancerígenos.

Uno de los programas que ha creado el NCI, y al que se puede acceder de manera gratuita, es el de Cribado sobre 60 líneas celulares de tumores humanos (en inglés, NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen). Este programa brinda la oportunidad a investigadores de todo el mundo de proponer nuevas moléculas de origen sintético y natural, para que sea estudiada su actividad anticancerígena sobre un panel constituido por nueve subpaneles que incluyen células de leucemia, melanoma, pulmón, colón, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central y riñón, y que suman un total de 60 diferentes líneas celulares tumorales de origen humano.<sup>203</sup> En el diagrama de flujo que se presenta en la Figura 55, que fue extraído de la página web del NCI, se resumen las etapas de los estudios de actividad anticancerígena que se realizan en dicho instituto para el descubrimiento de nuevos medicamentos.<sup>204</sup>

**Figura 55. Diagrama de flujo del programa de los ensayos de actividad anticancerígena realizados por el NCI<sup>204</sup>**



Como se deduce del diagrama de flujo, para que un compuesto sea estudiado por el NCI, inicialmente se propone su estructura, y de ser seleccionada, éste se envía físicamente al instituto. Siguiendo estos lineamientos, todas las estructuras (71 moléculas) de las nuevas series de 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21–26** sintetizadas fueron sometidas al proceso de preselección. De éstas, cincuenta y seis (56) fueron seleccionadas: las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a–c**, **21c'**, **21e–k**, **21j'**, y **21n,o**; el 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino-[3,2,1-*hi*]indol **21r**; los híbridos moleculares 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **22a–d**, **22c'**, **22f–j**, y **22i'**; las 4-butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **23a–f**; las 4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **24a–h**; las 4-(bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **25b–e** y las 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepinas **26a,b**, **26d–i**, **26k** y **26m–o**.

Las estructuras seleccionadas por el NCI son enviadas al instituto, en donde se procede a realizar la evaluación de la actividad *in vitro* que consta de dos fases. La primera fase consiste en la evaluación de la actividad anticancerígena a una única dosis ( $10^{-5}$  M) sobre el panel completo de las 60 líneas celulares. A partir de los resultados obtenidos, aquellas moléculas que presenten una actividad que cumpla con los criterios del NCI pasarán a una segunda etapa en la que se probarán sobre el mismo panel de las 60 líneas celulares, pero a cinco diferentes concentraciones: 0.01, 0.1, 1.0, 10 y 100  $\mu$ M.

## **5.2. PROTOCOLO Y PARÁMETROS EMPLEADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-CANCERÍGENA<sup>205</sup>**

Los compuestos seleccionados son inicialmente solubilizados en una mezcla DMSO: glicerol 9:1 a una concentración de 4.0 mM, para el primer ensayo a una única dosis, y 40 mM, para el segundo ensayo a cinco dosis. En ambos casos, en el momento de realizar los ensayos, la solución madre es diluida 1:400 hasta las mayores concentraciones previstas para cada uno

de los compuestos (10 o 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente). A partir de estas soluciones se hacen rediluciones para obtener las demás concentraciones requeridas para el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1 y 1.0  $\mu\text{M}$ ). Las 60 líneas celulares de tumores humanos del panel se cultivan en un medio RPMI 1640 que contiene 5% de suero fetal bovino y 2 mM de *L*-glutamina. Las células se inoculan en pozos durante 24 horas a 37 °C, 5% de  $\text{CO}_2$ , 95% de aire y el 100% de humedad relativa, antes de adicionar los nuevos compuestos. Después de las 24 horas de incubación, dos pozos de cada línea celular son fijados con ácido tricloroacético (TCA) con el fin de medir la población celular antes de la adición del fármaco (tiempo cero,  $T_z$ ). Posteriormente, alícuotas de 100  $\mu\text{L}$  del doble de la concentración deseada de las soluciones de los nuevos compuestos se adicionan a cada uno de los pozos que ya contiene 100  $\mu\text{L}$  del medio de cultivo. La solución del compuesto a evaluar contiene gentamicina (antibiótico) a una concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$ . Inmediatamente después de que se ha efectuado la adición del fármaco, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C, 5% de  $\text{CO}_2$ , 95% de aire y el 100% de humedad relativa. Pasado este tiempo, se fijan las células con TCA y, a continuación, se adiciona una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético, y nuevamente se incuban durante 10 min a temperatura ambiente. Después de la tinción se lee la absorbancia en un lector de placas a la longitud de onda de 515 nm. Con estos valores de absorbancia se determina el porcentaje de crecimiento celular (PC), teniendo en cuenta el tiempo cero ( $T_z$ ), el control de crecimiento (C), y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados ( $T_i$ ), usando las siguientes expresiones matemáticas:

$$\text{PC} = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} * 100 \quad (\text{si } T_i \geq T_z) \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\text{PC} = \frac{T_i - T_z}{T_z} * 100 \quad (\text{si } T_i < T_z) \quad \text{Ecuación 2}$$

Adicionalmente, para los agentes experimentales (compuestos evaluados) que logran pasar a la segunda fase de los ensayos (5 dosis), se calculan tres parámetros a partir de las curvas de dosis–respuesta. El primero de estos parámetros es la concentración para la inhibición del 50% del crecimiento (growth inhibition 50,  $\text{GI}_{50}$ ), que es la concentración del fármaco que

resulta en una reducción del 50% del crecimiento celular de una línea celular dada, con respecto al control. El GI<sub>50</sub> corresponde a la concentración del fármaco que cumple con la ecuación 3.

$$\frac{T_i - T_z}{C - T_z} * 100 = 50 = PC \quad \text{Ecuación 3}$$

El segundo parámetro es la concentración que se requiere para la inhibición total del crecimiento (total growth inhibition, TGI), que corresponde a la concentración del agente experimental que inhibe por completo el crecimiento de una línea celular dada. A esta concentración se cumple que  $T_i = T_z$ .

Finalmente, el tercer parámetro experimental es la concentración letal 50 (lethal concentration 50, LC<sub>50</sub>), que es la concentración del fármaco que resulta en una disminución de la población celular del 50%, con respecto a la que había en el tiempo cero T<sub>z</sub>. Esta concentración corresponde a aquella para la que se cumple la ecuación 4.

$$\frac{T_i - T_z}{T_z} * 100 = -50 = PC \quad \text{Ecuación 4}$$

Estos tres parámetros (concentraciones) se determinan siempre que sus valores se encuentren dentro del rango de las concentraciones evaluadas. De lo contrario, el parámetro es expresado como mayor o menor que el máximo o mínimo de las concentraciones evaluadas (>100 μM o <0.01 μM).

### **5.3. RESULTADOS DEL ENSAYO A UNA DOSIS (10 μM) DE LOS COMPUESTOS SELECCIONADOS**

Los datos obtenidos en el ensayo a una dosis (en inglés one-dose data) se reportan en un gráfico de la media (en inglés mean-graph), el cual indica el porcentaje de crecimiento de cada una de las líneas celulares cancerígenas tratadas a una concentración de 10 μM del compuesto en estudio. El valor que se reporta en este ensayo es relativo al control sin fármaco

y al tiempo cero del cultivo celular. Esto permite determinar el porcentaje de crecimiento (PC) (valores entre 0 y 100), o la letalidad (valores menores que 0). El porcentaje de inhibición del crecimiento se calcula restando de 100 el porcentaje de crecimiento encontrado. Por ejemplo, un valor de PC de 100 significa que no hay inhibición del crecimiento, un valor de 60 significa un porcentaje de inhibición del crecimiento del 40%, un valor de 0 significa que no hay un crecimiento neto en el curso del experimento, y un valor de -100 significa que todas las células están muertas.

En la Tabla 7 se reportan los datos de porcentaje de inhibición del crecimiento o de letalidad sobre las 60 líneas celulares tumorales, calculados a partir de los datos de porcentaje de crecimiento proporcionados por el NCI para los compuestos que resultaron activos y cumplieron con el criterio establecido por el NCI (porcentaje de inhibición del crecimiento  $\geq 68$ ), para pasar a la segunda fase del ensayo. Los resultados de los demás compuestos analizados, que resultaron inactivos, no se presentan.

Entre los 15 compuestos de la serie **21** analizados por el NCI, sólo cinco presentaron valores de porcentaje de inhibición iguales o superiores a los valores establecidos por el NCI como criterios de selección (ver Figura 56 de la siguiente sección), y, por eso, pasaron a la segunda fase de los ensayos *in vitro*. Los otros diez compuestos ensayados, incluido el tetraciclo **21r**, fueron inactivos. Un análisis general del patrón de sustitución de esta serie de benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas revela que la mayoría de los compuestos activos corresponde a aquellas que no están sustituidas en la posición C-2 del anillo de pirimidina, mientras que las benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas que están sustituidas en C-2 por el grupo metilo, como los derivados **21h,i**, **21k** y **21j**, siendo la excepción el derivado **21j**, así como las 2-fenilo sustituidas **21n,o** resultaron inactivas. De los cinco compuestos activos, el que mostró la mayor actividad inhibitoria fue el metoxil derivado **21c** (porcentaje de inhibición del crecimiento de 98.43 %), seguido del cloro derivado **21e**, cuyo porcentaje de inhibición del crecimiento fue de 94.73%.

Los resultados obtenidos también indican que la sustitución de la posición C-4 de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21** por el fragmento butoxilo (compuestos **23a-f**), y por los grupos *N,N*-dimetilamino (compuestos **24a-d** y **24f-h**) y bencilamino (compuestos **25b-e**) resultó, en la mayoría de los casos, en la pérdida total de la actividad anticancerígena. De los compuestos de las anteriores tres series, el único que resultó moderadamente activo (GI = 68.80%) fue el derivado 4-*N,N*-dimetilamino-7-cloro sustituido **24e**, el cual también fue promovido para el siguiente ensayo a cinco dosis. Asimismo, y contrario a las expectativas que se tenían, la fusión del núcleo del [1,2,4]triazol al de la 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, representada con los compuestos tetracíclicos **26a,b**, **26d-i**, **26k** y **26m-o**, resultó adversa para la actividad anticancerígena, ya que condujo a la pérdida total de la actividad inhibitoria (valores promedio de porcentaje de crecimiento cercanos a 100).

De otro lado, la conjunción del núcleo de la 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina con el del benzimidazol en una única entidad molecular resultó ser, en general, una excelente combinación para potenciar la actividad anticancerígena. De los once híbridos moleculares de la serie **22** evaluados, siete (**22a**, **22c** y **22f-j**), revelaron una destacada actividad inhibitoria (73.87–81.55%), por lo que fueron seleccionados para la siguiente fase de los ensayos. Los restantes híbridos moleculares **22a**, **22c'** y **22d,e** mostraron valores de inhibición del crecimiento que no superaron el umbral establecido para continuar a la segunda fase.

Finalmente, en cuanto al patrón de sustitución del anillo de benceno de la plantilla tricíclica de la 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, todo parece indicar que el grupo metoxilo en C-7 es esencial para la actividad de esta familia de derivados, pues de los trece compuestos que resultaron activos, en cinco de ellos está presente este sustituyente.

De los valores de la Tabla 7 se infiere, además, que los trece compuestos seleccionados para la segunda fase tuvieron un efecto citotóxico (valores negativos) sobre algunas de las líneas

celulares de los nueve sub-paneles. Esto significa que en el tiempo de incubación (48 horas) indujeron la muerte de un porcentaje considerable de la población celular, con respecto a la inicial, es decir, la población que había en el tiempo cero. Es destacable la actividad citotóxica que mostraron la mayoría de los compuestos sobre las líneas celulares de cáncer de colon COLO 205 (compuestos **21a-c**, **21e**, **21j**, **22c**, **22f** y **22g-i**), con valores de letalidad entre -11.27 y -81.10%, de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H522 (compuestos **21c**, **21e**, **21j**, **22b,c**, **22g** **22h** y **22j**), con valores de letalidad que van desde -0.32 hasta -68.30%, y de melanoma SK-MEL-5 (compuestos **21a-c**, **21e**, **22g-i**), con valores de letalidad en el rango de -14.08 a -86.92%.

Tabla 7. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos 21a–c, 21e,j, 22b,c, 22f–j y 24e evaluados *in vitro* a 10  $\mu$ M sobre un panel de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas

Panel de líneas celulares cancerígenas	% de inhibición del crecimiento (GI %) de los compuestos evaluados <sup>a</sup>												
	<u>21a</u>	<u>21b</u>	<u>21c</u>	<u>21e</u>	<u>21j</u>	<u>22b</u>	<u>22c</u>	<u>22f</u>	<u>22g</u>	<u>22h</u>	<u>22i</u>	<u>22j</u>	<u>24e</u>
<i>Leucemia</i>													
CCRF-CEM	65.82	50.35	86.25	80.57	85.34	89.98	90.78	81.71	86.67	88.64	92.04	99.35	81.88
HL-60 (TB)	88.18	82.69	<b>-0.63</b>	86.72	88.65	<b>-19.11</b>	<b>-5.82</b>	98.05	36.23	<b>-21.99</b>	<b>-25.84</b>	88.94	<b>-7.29</b>
K-562	62.41	69.12	90.79	85.27	88.27	93.36	85.84	89.02	92.83	93.46	92.32	92.43	85.69
MOLT-4	91.39	86.40	98.41	91.93	79.66	88.29	82.16	79.37	87.97	87.99	89.02	87.27	71.83
RPMI-8226	87.83	71.85	<b>-2.61</b>	<b>-3.81</b>	70.55	78.21	73.48	ND	<b>-9.63</b>	<b>-0.69</b>	88.12	90.13	68.68
SR	93.50	77.43	<b>-2.06</b>	93.65	85.36	ND	88.24	95.08	ND	98.57	<b>-0.88</b>	95.49	ND
<i>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</i>													
A549/ATCC	83.39	83.62	85.02	82.12	78.17	68.98	78.57	64.85	76.47	91.61	86.39	73.81	44.20
EKVX	78.26	77.80	87.59	85.81	65.56	59.86	59.59	56.60	59.25	52.80	59.69	61.03	70.75
HOP-62	77.24	82.46	88.21	86.36	70.55	61.89	75.87	66.39	66.11	72.39	71.64	68.20	58.11
HOP-92	74.04	71.10	93.09	91.95	58.25	37.40	54.93	<b>-4.69</b>	76.00	89.59	<b>-2.48</b>	61.65	41.99
NCI-H226	98.84	<b>-7.14</b>	<b>-3.41</b>	<b>-5.56</b>	61.36	27.58	58.47	36.33	45.80	52.63	40.02	50.08	14.44
NCI-H23	81.39	79.32	92.32	86.45	74.23	71.13	67.65	69.76	76.04	65.99	69.59	62.12	49.90
NCI-H322M	73.17	67.65	63.87	63.23	41.17	56.97	45.09	60.53	38.67	36.54	51.42	51.51	26.78
NCI-H460	78.81	69.36	83.39	80.75	87.71	95.36	88.17	92.23	96.74	96.49	96.02	92.74	85.48
NCI-H522	42.29	30.97	<b>-49.93</b>	<b>-68.30</b>	<b>-17.04</b>	<b>-15.33</b>	<b>-18.95</b>	79.11	<b>-22.81</b>	<b>-29.98</b>	88.29	<b>-0.32</b>	86.64
<i>Cáncer de colon</i>													
COLO 205	<b>-81.10</b>	<b>-56.13</b>	<b>-65.98</b>	<b>-77.60</b>	<b>-20.91</b>	88.52	<b>-28.65</b>	<b>-11.27</b>	<b>-33.40</b>	<b>-51.24</b>	<b>-46.88</b>	99.71	63.96
HCC-2998	65.52	79.53	77.69	63.07	69.68	82.64	74.62	58.57	73.22	78.28	89.30	47.94	49.89
HCT-116	87.13	87.05	92.97	92.04	87.83	94.47	89.69	63.69	89.94	88.83	93.16	88.94	83.08
HCT-15	87.35	91.07	95.06	93.32	81.63	87.74	83.87	77.24	91.57	87.75	86.82	76.62	81.25
HT29	<b>-24.10</b>	<b>-8.76</b>	<b>-3.53</b>	<b>-0.90</b>	<b>-13.29</b>	95.44	<b>-17.77</b>	92.92	99.16	<b>-10.26</b>	94.18	99.07	89.21

KM12	88.66	90.11	95.88	89.92	79.05	86.19	82.17	71.27	89.52	83.50	87.78	77.30	76.37
SW-620	86.03	83.38	96.37	93.27	75.23	78.36	76.19	88.00	77.09	77.25	75.01	78.63	82.12
<i>Cáncer del SNC</i>													
SF-268	75.63	77.37	89.46	81.17	56.84	65.91	62.57	57.47	80.09	74.38	74.05	59.59	55.49
SF-295	80.06	81.59	84.78	79.76	92.23	<b>-11.39</b>	86.35	93.96	86.67	97.80	93.03	98.09	96.55
SF-539	66.96	71.03	71.98	71.85	95.36	<b>-33.05</b>	95.09	94.03	95.21	83.19	89.27	93.75	95.19
SNB-19	71.60	69.65	72.26	74.79	75.31	66.12	66.62	67.67	62.35	62.19	66.50	64.25	60.94
SNB-75	17.21	49.70	97.30	49.93	60.65	<b>-10.29</b>	62.47	<b>-4.89</b>	56.13	39.74	36.75	70.95	<b>-12.40</b>
U251	80.39	82.08	84.46	81.16	78.13	81.56	78.60	74.43	87.85	93.18	81.49	85.37	72.69
<i>Melanoma</i>													
LOX IMVI	<b>-43.63</b>	<b>-58.07</b>	<b>-69.21</b>	<b>-69.31</b>	56.31	66.02	73.38	74.30	79.19	74.29	78.09	53.46	64.20
MALME-3M	99.18	85.40	58.64	77.43	19.31	34.36	7.68	41.95	50.71	23.10	21.32	54.78	48.60
M14	85.27	84.92	87.87	88.87	86.5	81.91	81.70	85.46	80.33	82.28	91.13	94.80	77.79
MDA-MB-435	85.80	93.62	<b>-25.15</b>	96.70	<b>-20.47</b>	<b>-47.92</b>	99.66	<b>-30.65</b>	88.16	95.79	<b>-17.55</b>	91.61	<b>-32.20</b>
SK-MEL-2	<b>-28.21</b>	<b>-21.43</b>	<b>-29.43</b>	<b>-27.74</b>	62.69	61.39	56.01	66.13	67.31	<b>-1.91</b>	52.63	83.26	72.66
SK-MEL-28	79.09	72.85	85.18	79.38	19.90	38.24	40.52	33.56	55.64	46.86	35.67	37.13	47.63
SK-MEL-5	<b>-75.12</b>	<b>-86.67</b>	<b>-83.63</b>	<b>-86.92</b>	75.96	87.77	88.77	80.04	<b>-49.20</b>	<b>-24.23</b>	<b>-14.08</b>	91.51	88.94
UACC-257	88.54	79.89	86.38	95.14	21.88	ND	32.82	31.68	ND	74.37	52.68	54.65	ND
UACC-62	86.45	92.62	99.25	88.18	73.00	74.04	61.03	76.71	78.51	69.42	63.86	69.35	66.83
<i>Cáncer de ovario</i>													
IGROV1	49.51	38.96	76.32	69.49	44.33	62.37	49.27	ND	83.73	78.13	72.47	55.25	42.54
OVCAR-3	89.38	93.20	97.78	90.26	93.82	<b>-34.65</b>	94.00	94.53	90.68	79.76	93.91	91.81	94.87
OVCAR-4	78.51	80.49	92.91	92.09	45.11	70.00	30.02	41.38	53.48	38.35	41.83	38.53	50.31
OVCAR-5	58.17	59.56	58.51	60.20	43.79	57.16	51.30	21.71	45.22	20.95	21.88	23.42	26.18
OVCAR-8	89.34	88.14	93.00	91.41	75.76	78.71	82.17	61.18	91.36	99.91	90.99	82.90	54.10
NCI/ADR-RES	83.39	89.31	97.97	86.92	95.26	82.99	88.72	94.25	82.87	94.88	93.31	85.37	74.06
SK-OV-3	84.19	84.30	87.78	88.04	80.89	56.46	85.51	68.50	70.39	94.14	80.18	96.80	53.69

<i>Cáncer renal</i>													
786-0	95.3	98.52	92.16	91.84	61.80	69.10	71.02	70.84	75.09	89.33	87.71	77.22	68.94
A498	<b>-18.43</b>	<b>-19.22</b>	<b>-39.26</b>	<b>-34.93</b>	<b>-5.78</b>	<b>-16.04</b>	<b>-0.23</b>	<b>-9.67</b>	<b>-11.71</b>	87.75	93.58	93.39	<b>-12.51</b>
ACHN	74.01	67.95	90.88	88.23	44.85	64.60	49.89	48.60	79.79	73.37	71.03	50.42	52.91
CAKI-1	80.67	69.00	97.64	91.41	74.60	75.39	72.40	74.78	80.45	75.43	76.85	67.24	74.87
RXF 393	86.36	95.96	<b>-8.62</b>	99.12	<b>-0.79</b>	78.50	87.18	85.80	27.97	78.74	64.34	<b>-24.83</b>	57.36
SN12C	84.17	67.21	<b>-0.56</b>	97.59	67.38	62.49	75.51	64.15	78.80	68.37	69.89	56.90	52.14
TK-10	84.94	81.74	87.03	88.82	55.60	86.16	36.33	42.96	91.79	51.32	46.42	60.04	68.21
UO-31	89.61	82.03	83.13	80.36	49.07	59.87	53.07	62.73	73.14	68.99	56.55	66.93	40.56
<i>Cáncer de próstata</i>													
PC-3	83.69	85.85	88.62	86.14	85.16	78.65	82.51	83.78	79.13	75.50	75.29	79.12	67.06
DU-145	34.37	20.22	64.73	59.12	66.00	91.57	76.30	75.77	88.16	89.15	89.82	85.77	47.63
<i>Cáncer de mama</i>													
MCF7	85.90	86.55	98.84	92.36	80.35	86.47	81.43	84.64	87.11	87.42	83.92	82.92	84.80
MDA-MB-231/ATCC	<b>-33.77</b>	<b>-31.87</b>	<b>-45.25</b>	<b>-39.83</b>	80.99	74.90	87.09	ND	73.08	61.48	71.14	63.23	45.01
HS 578T	75.39	67.31	83.10	76.56	72.74	91.97	68.40	97.54	79.78	68.45	63.83	74.93	<b>-1.26</b>
BT-549	ND	ND	ND	ND	ND	<b>-1.38</b>	ND	48.28	<b>-6.44</b>	<b>-0.75</b>	<b>-3.64</b>	70.16	75.35
T-47D	57.48	48.20	95.80	97.81	60.40	49.66	43.11	63.38	75.57	44.07	55.40	71.15	62.87
MDA-MB-468	<b>-31.54</b>	<b>-26.43</b>	<b>-47.71</b>	<b>-35.80</b>	74.16	69.21	72.72	73.82	61.97	90.24	92.77	93.84	71.33
<b>Media</b>	<b>86.56</b>	<b>84.61</b>	<b>98.43</b>	<b>94.73</b>	<b>73.43</b>	<b>80.30</b>	<b>73.87</b>	<b>74.00</b>	<b>81.55</b>	<b>80.26</b>	<b>78.20</b>	<b>75.63</b>	<b>68.80</b>

Los valores negativos (en color rojo y negrita) indican efecto letal

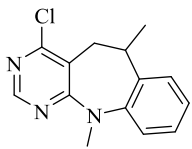
<sup>a</sup> Códigos del NSC: **21a** (D-782533/1); **21b** (D-782535/1); **21c** (D-782537/1); **21e** (D-782534/1); **21j** (D-782539/1); **22b** (D-786114/1); **22c** (D-782548/1); **22f** (D-783651/1); **22g** (D-786144/1); **22h** (D-788710/1); **22i** (D-788712/1); **22j** (D-788711/1); **26e** (D-786138/1); ND, no detectado

#### **5.4. RESULTADOS DEL ENSAYO A CINCO DOSIS (100, 10, 1, 0.1 Y 0.01 $\mu$ M) DE LOS TRECE COMPUESTOS SELECCIONADOS**

En la segunda fase del estudio biológico, que corresponde al ensayo multidosis, se determinó el efecto que ejercen los compuestos **21a–c**, **21e**, **21j**, **22b,c**, **22f–j** y **24e** sobre la inhibición del crecimiento de cada una de las líneas celulares tumorales del panel completo a cinco dosis diferentes (100, 10, 1, 0.1 y 0.01  $\mu$ M). Con los valores de porcentaje de crecimiento obtenidos y empleando el software COMPARE, se construyeron las curvas de dosis–respuesta (log de la concentración vs. GI%), y a partir de éstas por interpolación, se obtuvieron los valores de los tres parámetros  $GI_{50}$ , TGI (parámetros de citostaticidad) y  $LC_{50}$  (parámetro de citotoxicidad) para cada una de las líneas celulares. Adicionalmente, para cada uno de los tres parámetros se calcularon los valores promedio (MG–MID) para todas las líneas celulares del panel y para los sub–paneles. En el cálculo de los valores promedio, para las líneas insensibles se tomó la mayor concentración evaluada (100  $\mu$ M).<sup>206</sup> En las Tablas 8, 9 y 10 se reportan los valores encontrados de  $GI_{50}$ , TGI y  $LC_{50}$  para cada una de las líneas celulares evaluadas, mientras que en las Tablas 11 a 13 se reportan los valores promedio calculados de  $GI_{50}$ , TGI y  $LC_{50}$  para los nueve sub–paneles, y los valores de MG–MID para el panel completo. También, en la Figura 56 se presentan las estructuras de los 13 compuestos evaluados, junto con los valores medios de los tres parámetros  $GI_{50}$ , TGI y  $LC_{50}$ .

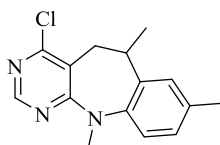
Los resultados obtenidos en el ensayo multidosis indicaron que los trece agentes experimentales evaluados presentaron una considerable actividad antitumoral, pero especialmente citostática, contra la mayoría de las líneas celulares de los nueve sub–paneles (ver Tablas 8–10).

**Figura 56. 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas evaluadas en el ensayo multidosis y valores medios (MG-MID) determinados de los parámetros GI<sub>50</sub>, TGI y LC<sub>50</sub>**



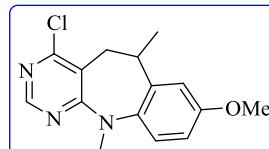
**21a**

GI<sub>50</sub> : 2.95 μM  
TGI : 24.00 μM  
LC<sub>50</sub> : 83.20 μM



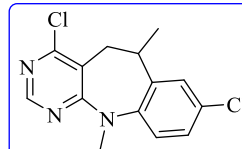
**21b**

GI<sub>50</sub> : 2.95 μM  
TGI : 23.40 μM  
LC<sub>50</sub> : 85.10 μM



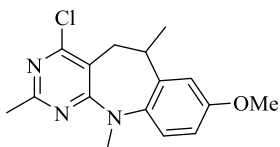
**21c**

GI<sub>50</sub> : 0.59 μM  
TGI : 14.50 μM  
LC<sub>50</sub> : 81.30 μM



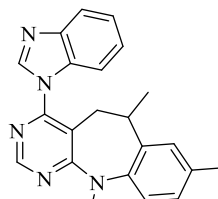
**21e**

GI<sub>50</sub> : 0.33 μM  
TGI : 17.80 μM  
LC<sub>50</sub> : 77.60 μM



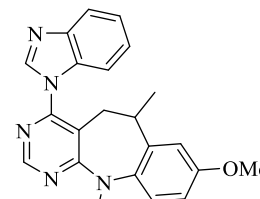
**21j**

GI<sub>50</sub> : 2.82 μM  
TGI : 28.20 μM  
LC<sub>50</sub> : 91.20 μM



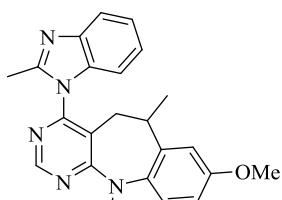
**22b**

GI<sub>50</sub> : 0.51 μM  
TGI : 15.85 μM  
LC<sub>50</sub> : 63.10 μM



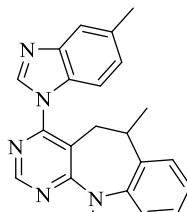
**22c**

GI<sub>50</sub> : 0.59 μM  
TGI : 14.45 μM  
LC<sub>50</sub> : 61.66 μM



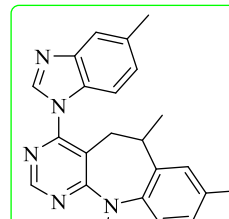
**22f**

GI<sub>50</sub> : 3.72 μM  
TGI : 19.05 μM  
LC<sub>50</sub> : 72.44 μM



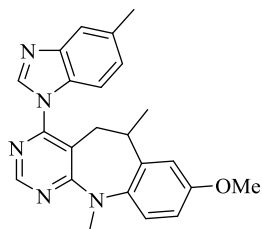
**22g**

GI<sub>50</sub> : 0.16 μM  
TGI : 10.23 μM  
LC<sub>50</sub> : 58.88 μM



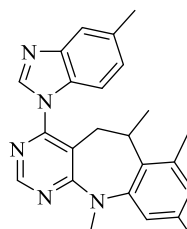
**22h**

GI<sub>50</sub> : 0.05 μM  
TGI : 7.59 μM  
LC<sub>50</sub> : 51.29 μM



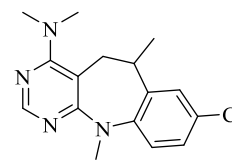
**22i**

GI<sub>50</sub> : 0.10 μM  
TGI : 10.47 μM  
LC<sub>50</sub> : 58.88 μM



**22j**

GI<sub>50</sub> : 3.47 μM  
TGI : 23.99 μM  
LC<sub>50</sub> : 89.13 μM



**24e**

GI<sub>50</sub> : 3.98 μM  
TGI : 46.77 μM  
LC<sub>50</sub> : 97.72 μM

En relación con las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a-c**, **21e**, **21j** evaluadas, éstas exhibieron una marcada actividad citostática sobre la mayoría de las líneas celulares del panel, que resultaron ser altamente susceptibles hacia estos compuestos, lo cual se evidencia en los valores determinados para el parámetro GI<sub>50</sub> (Tabla 8), que se encuentran en el rango de 0.08–13.1 µM. El notable efecto citostático de estos compuestos sobre las diferentes líneas celulares tumorales queda corroborado con base en los valores medios (MG–MID) calculados para el parámetro GI<sub>50</sub> (ver Tabla 11) de cada uno de los compuestos sobre el panel completo (2.95, 2.95, 0.59, 0.33 y 2.82 µM, para **21a**, **21b**, **21c**, **21e** y **21j**, respectivamente), y en los valores medios (MG–MID) determinados para el otro parámetro de actividad citostática, el TGI, que fueron de 24.0, 23.4, 14.5, 17.8 y 28.2 µM, para los compuestos **21a**, **21b**, **21c**, **21e** y **21j**, respectivamente (Tabla 12). El efecto citotóxico de estos compuestos es bastante bajo, con valores medios de LC<sub>50</sub> de 83.2, 85.1, 81.3, 77.6 y 91.2 µM, para **21a**, **21b**, **21c**, **21e** y **21j**, respectivamente (Tabla 13).

De estos cinco compuestos, los derivados 8-metoxilo **21c** y 8-cloro **21e** sustituidos (resaltados con recuadros azules en la Figura 56), fueron los que mostraron el mayor efecto citostático contra todas las líneas celulares examinadas, con valores de GI<sub>50</sub> entre 0.18–3.60 y 0.08–0.87 µM, respectivamente (Tabla 8), y con los menores valores medios (MG–MID) para este parámetro (0.59 y 0.33 µM, para **21c** y **21e**, respectivamente). Es de destacar también que estos dos compuestos presentaron valores de GI<sub>50</sub> < 1 µM sobre 46 de las 60 líneas celulares evaluadas (**21c**), y sobre el total de las 60 líneas celulares (**21e**). Asimismo, para estos dos compuestos, el valor de la concentración para la inhibición total del crecimiento (TGI) resultó menor a 1 µM para varias de las líneas celulares tumorales, lo que ratifica su excelente actividad citostática; para **21c**, estas líneas celulares fueron: la de cáncer de pulmón de células pequeñas NCI–H226, las de melanoma LOX IMVI, MALME–3M, SK–MEL–5, la de cáncer de ovario OVCAR–3, y la de cáncer renal A498; mientras que para el compuesto **21e**, las líneas celulares más susceptibles fueron: las de cáncer de pulmón de células pequeñas HOP–92, NCI–H226 y NCI–H522, las de cáncer de colon COLO 205 y HT29, las de melanoma LOX IMVI, SK–MEL–2 y SK–MEL–5, la de cáncer de ovario OVCAR–3, y la de cáncer renal A498 (ver Tabla 8). Asimismo, el cálculo de los valores

promedios de GI<sub>50</sub> para los diferentes sub-paneles, permitió determinar que **21c** y **21e** tienen un amplio espectro de actividad citostática, ya que para ellos no se observan diferencias significativas, siendo la mayoría de los valores promedio determinados menores a 1 μM (ver Tabla 11).

Los compuestos **21a,b** (con valores medios de GI<sub>50</sub> y TGI de 2.95 y 24.0 μM, y 2.95 y 23.4 μM, para **21a** y para **21b**, respectivamente), y **21j** (con valores medios de GI<sub>50</sub> y TGI de 2.82 y 28.2 μM, respectivamente), aunque menos activos que **21c** y **21e**, también ejercieron un notable efecto sobre la inhibición del crecimiento (actividad citostática) de la mayoría de líneas celulares tumorales (Tablas 8, 11 y 12).

Ahora bien, al comparar los valores medios (MG–MID) de los parámetros GI<sub>50</sub>, TGI y LC<sub>50</sub> (ver Tablas 11–13, y Figura 56), determinados para los compuestos **21a–c,e,j** con los de los híbridos moleculares **22b,c** y **22f–j**, se evidencia que, en general, la sustitución del átomo de cloro de las 4–cloro–6,11–dimetil–6,11–dihidro–5*H*–benzo[*b*]pirimido[5,4–*f*]azepinas **21** por el anillo de benzimidazol es una sustitución bastante beneficiosa, ya que potencia la actividad anti–cancerígena (citostática y citotóxica) de este tipo de compuestos, especialmente cuando en C–7' del benzimidazol está presente el grupo metilo.

De los siete híbridos moleculares estudiados, los que menor actividad presentaron fueron los derivados **22f** (sustituido en C–2' por el grupo metilo) y **22j** (7,9–dimetil sustituido). Estos dos híbridos revelaron actividades citostática y citotóxica similares, como se evidencia de sus valores medios de GI<sub>50</sub>, TGI y LC<sub>50</sub> (3.72, 19.05 y 72.44 μM, y 3.47, 23.99 y 89.13 μM, para **22f** y **22j**, respectivamente). Para el híbrido **22f**, los valores del parámetro GI<sub>50</sub> se encuentran en el rango de 0.32 (para la línea celular MDA–MB–435 de melanoma) a 14.80 μM (para la línea celular UACC–257, también de melanoma), mientras que para **22j**, los valores de este parámetro están en el rango de 0.79 (para la línea celular SR de leucemia) a 11.50 μM (para la línea celular UACC–257 de melanoma), (ver Tabla 9). Para el híbrido **22f**, los valores del parámetro TGI se encuentran en el rango de 1.89 (para la línea celular MDA–MB–435 de melanoma) a 78.80 μM, con un valor de MG–MID de 23.99 μM, en tanto que

para **22j**, dichos valores se encuentran entre 5.34 (para la línea celular SK-MEL-5 de melanoma) a  $>100 \mu\text{M}$ . Estos dos híbridos moleculares presentan una baja citotoxicidad, como lo indican los valores medios MG-MID del parámetro  $\text{LC}_{50}$  (ver Tabla 13).

Los restantes cinco híbridos moleculares **22b,c** y **22g-i**, pero especialmente los tres últimos, resultaron ser los compuestos más activos de todos los trece evaluados, pues sus valores de  $\text{GI}_{50}$  y TGI realmente fueron muy bajos contra la mayoría de las líneas celulares tumorales ( $< 1 \mu\text{M}$  para el primer parámetro, y alrededor de  $10\text{--}20 \mu\text{M}$  para el segundo parámetro). Los valores de  $\text{GI}_{50}$  de estos cinco híbridos se encuentran en el rango de  $0.02\text{--}13.60 \mu\text{M}$ , con excelentes valores de MG-MID de  $0.51, 0.59, 0.16, 0.05$  y  $0.10 \mu\text{M}$ , para **22b**, **22c**, **22g**, **22h** y **22i**, respectivamente (ver Tabla 11). Particularizando, estos cinco compuestos presentaron valores de  $\text{GI}_{50} < 1 \mu\text{M}$ : sobre 47 de las 60 líneas celulares evaluadas (**22b**), sobre 52 de 56 (**22c**), sobre 51 de 56 (**22g**), sobre 49 de 52 (**22h**), y sobre el total de las 56 líneas celulares (**22i**). Son de destacar sus excelentes valores de  $\text{GI}_{50}$  sobre el sub-panel de leucemia, los cuales se encuentran entre  $0.03$  y  $0.56 \mu\text{M}$ , pero especialmente su actividad citostática sobre la línea celular HL-60 (TB) de este mismo sub-panel, cuyos valores de TGI están en el rango  $0.06\text{--}3.74 \mu\text{M}$ . Asimismo, los valores de la concentración TGI de **22b,c**, **22g-i** para todo el panel están en el rango de  $0.08\text{--}87.40 \mu\text{M}$  (exceptuando los valores determinados para el compuesto **22c** sobre las dos líneas celulares K-562 y NCI/ADR-RES, que resultaron mayores a  $100 \mu\text{M}$ ), con valores excelentes de MG-MID de  $15.85$  (para **22b**),  $14.45$  (para **22c**),  $10.23$  (para **22g**),  $7.59$  (para **22h**) y  $10.47 \mu\text{M}$  (para **22i**), respectivamente (ver Tabla 12). De los valores de estos dos parámetros ( $\text{GI}_{50}$  y TGI), se constata que los cinco híbridos poseen una potente actividad citostática sobre todo el panel celular, es decir, que los cinco presentan un amplio espectro de actividad antitumoral, y que ninguna de las líneas celulares evaluadas presenta una sensibilidad notablemente mayor hacia estos compuestos. Estos cinco compuestos también ejercen un moderado efecto citotóxico, que se deduce de los valores medios de  $\text{LC}_{50}$  (MG-MID):  $63.10, 61.66, 58.88, 51.29$  y  $58.88 \mu\text{M}$ , para **22b**, **22c**, **22g**, **22h** y **22i**, respectivamente (ver Tabla 13).

La comparación detallada de los valores de los tres parámetros determinados ( $GI_{50}$ , TGI y  $LC_{50}$ ) para los siete híbridos moleculares **22b,c** y **22f-j**, permitió determinar que el híbrido 8-metilo sustituido **22h** es el más activo de todos (resaltado con un recuadro verde en la Figura 56). Con relación al parámetro  $GI_{50}$ , este compuesto es el que presenta el menor valor medio (MG-MID) (50 nM ó 0.05  $\mu$ M), y valores comprendidos entre 20 y 50 nM (0.02–0.05  $\mu$ M) sobre 42 de las 52 líneas celulares evaluadas, y de 60 a 90 nM (0.06–0.09  $\mu$ M) sobre 7 de las líneas celulares; sólo para tres líneas celulares el valor de  $GI_{50}$  es mayor a 1  $\mu$ M, siendo 11  $\mu$ M el valor máximo obtenido, el cual correspondió a la línea celular MALME-3M de melanoma. En cuanto al parámetro TGI, para este compuesto se encontraron valores que van desde muy sobresalientes (0.06  $\mu$ M) a moderados (67.6  $\mu$ M), siendo 0.06  $\mu$ M o 60 nM el valor que se determinó para las líneas celulares COLO 205 de cáncer de colón, SF-539 de cáncer de sistema nervioso central, y HL-60(TB) de melanoma. También fueron notables los valores de TGI (menores a 1  $\mu$ M), determinados para las líneas celulares NCI-H522 de cáncer de pulmón de células no pequeñas, HT-29 de cáncer de colón, SK-MEL-5 de melanoma, y BT-549 de mama. Todo lo anterior indica que **22h** posee una excelente actividad citostática sobre el panel celular completo. Asimismo, este compuesto presentó una sobresaliente actividad citotóxica contra las líneas celulares COLO 205 de cáncer de colón, con un valor de  $LC_{50}$  de 0.39  $\mu$ M, y SK-MEL-5 de melanoma, con un valor de 8.05  $\mu$ M. Estas dos líneas celulares demostraron ser ligeramente más sensibles al compuesto **22h**, que el resto de líneas celulares de todo el panel.

De las trece benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas examinadas, la **24e**, es decir, la que se encuentra sustituida en la posición C-4 por el fragmento N,N-dimetilo y en la posición C-8 por un átomo de cloro, resultó ser la menos activa, al presentar valores de  $GI_{50}$  en el rango de 0.40–14.80  $\mu$ M, y un valor medio  $GI_{50}$  MG-MID de 3.98  $\mu$ M. Se debe destacar la actividad inhibitoria de **24e** contra las líneas celulares SR y K-562 del sub-panel de leucemia, y contra la línea celular MDA-MB-435 del sub-panel de melanoma, para las que se encontraron valores de  $GI_{50} < 1 \mu$ M. Sin embargo, no se puede decir lo mismo para el criterio de actividad citostática TGI, ya que se encontraron valores muy buenos (*e.g.* 6.55  $\mu$ M), y otros muy malos que superaron la máxima concentración evaluada, es decir, mayores a 100  $\mu$ M. El MG-MID

para este parámetro (TGI MG–MID) fue de 46.77  $\mu\text{M}$ , un valor de la actividad citostática que puede considerarse como moderada (ver Tabla 8). Por el contrario, la actividad citotóxica de este compuesto, determinada por el parámetro  $\text{LC}_{50}$ , fue casi nula, ya que la mayoría de los valores encontrados fue superior a 100  $\mu\text{M}$ , con un valor medio ( $\text{LC}_{50}$  MG–MID) de 97.72  $\mu\text{M}$  (ver Tabla 10).

Según el protocolo del NCI, la relación que se obtiene al dividir el valor medio (MG–MID) de los parámetros  $\text{GI}_{50}$  del panel completo entre los valores medios de cada uno de los sub–paneles se considera como una medida de la selectividad del compuesto. Valores de esta relación que resulten menores a 3, se pueden traducir como que el compuesto no es selectivo hacia ese sub–panel celular; relaciones entre 3 y 6 indican una moderada selectividad, y valores superiores a 6 indican una alta selectividad hacia el sub–panel específico.<sup>206</sup> Los valores obtenidos de esas relaciones revelan que ninguno de los trece agentes experimentales estudiados es selectivo hacia ninguno de los nueve sub–paneles celulares, pues los valores de las selectividades se encuentran en el rango de 0.03 y 2.67, para el parámetro de  $\text{GI}_{50}$  (Tabla 11).

Análogamente, la selectividad de los compuestos evaluados hacia una determinada línea celular se calcula dividiendo el valor de  $\text{GI}_{50}$  MG–MID del panel completo entre el valor de  $\text{GI}_{50}$  obtenido para dicha línea celular. Según este parámetro, los compuestos **21a** y **21b** exhibieron una alta selectividad hacia la línea celular SNB–75 de cáncer del sistema nervioso central, con relaciones de selectividad de 8.4 y 7.6, respectivamente, mientras que el compuesto **21e** mostró una selectividad moderada hacia esta misma línea celular, con un valor de 4.1. Los compuestos **21b** y **21c** también mostraron una moderada selectividad hacia la línea celular SK–MEL–5 de melanoma, con una selectividad de 3.2 y 3.3, respectivamente. El compuesto **21j**, por su parte, demostró una alta selectividad hacia la línea celular MDA–MB–435 de melanoma, con un valor de selectividad de 10.1, y una selectividad moderada contra las líneas celulares UACC–62 (melanoma), K–562 (leucemia), NCI–H522 (pulmón), KM12 (colon), MCF7 (mama), con valores de selectividad de 4.3, 4.0, 3.7, 3.6 y 3.6, respectivamente.

En la serie de híbridos moleculares, el híbrido **22b** presentó una selectividad alta (8.5) hacia la línea celular SR de leucemia, y una selectividad moderada (5.7) hacia la línea celular MCF7 de cáncer de mama. Por su parte, el derivado **22f** mostró una alta selectividad (8.3) hacia una única línea celular, la K-562 de leucemia. El compuesto **22g** exhibió una selectividad moderada hacia once líneas celulares, con relaciones entre 3.2-5.3; de estas once líneas celulares, cuatro pertenecen al sub-panel de leucemia (líneas CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562 y SR), una al sub-panel de cáncer de colón (línea SW-620), una al sub-panel de cáncer del SNC (línea SF-295), dos al sub-panel de melanoma (líneas MALME-3M y MDA-MB-435), una al sub-panel de cáncer de ovario (línea OVCAR-3), y dos al sub-panel de cáncer de mama (líneas MCF7 y MDA-MB-468). Los compuestos **22c** y **22h** no fueron selectivos hacia ninguna de las líneas celulares sobre las que se evaluaron. El compuesto **22i** mostró una selectividad moderada (3,33-5,00) sobre 7 líneas celulares: CCRF-CEM de leucemia, SF-295 y SF-539 de cáncer de SNC, MDA-MB-435 de melanoma, A498 y RXF 393 de cáncer renal, y MDA-MB-468 de cáncer de mama. El compuesto **22j** también presentó una selectividad moderada (4.41) hacia la línea celular de leucemia SR.

Finalmente, la benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **24e** mostró una selectividad moderada (5.10) hacia la línea celular K-562 de leucemia, pero una alta selectividad hacia las líneas celulares SR de leucemia (8.65), y MDA-MB-435 de melanoma (9.95).

Al analizar detalladamente los datos reportados en la Tabla 13, se constata que los trece compuestos evaluados presentaron baja y moderada actividad citotóxica sobre la mayoría de sub-paneles celulares. Definitivamente, las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a-c**, **21e**, **21j**, así como el híbrido molecular **22j** y la 8-cloro-4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **24e** no fueron citotóxicas (>100 μM) contra los nueve sub-paneles de líneas celulares tumorales. Los híbridos moleculares **22b,c**, **22f-j**, en cambio, mostraron una citotoxicidad nula contra el sub-panel de leucemia, pero fueron moderadamente citotóxicos contra los

demás sub-paneles (pulmón, colon, SNC, melanoma, ovario, riñón, próstata y mama), (ver valores medios del parámetro LC<sub>50</sub> en la Tabla 13).

En general, se concluye que los trece compuestos evaluados **21a-c**, **21e**, **21j**, **22b,c**, **22f-j** y **24e** poseen una sobresaliente actividad citostática, que se evidencia a través de los valores determinados para sus parámetros de citostaticidad (GI<sub>50</sub> y TGI), y entre baja y moderada citotoxicidad (LC<sub>50</sub>). Estos compuestos presentan una baja selectividad hacia la mayoría de líneas celulares y sub-paneles, es decir, son compuestos con un amplio espectro de actividad anticancerígena. Entre las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]-pirimido[5,4-*f*]azepinas se destacan los derivados **21c** y **21e**, y entre los híbridos moleculares, la 6,8,11-trimetil-4-(5-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **22h**.

De los trece compuestos que fueron evaluados a cinco dosis, once fueron excluidos para posteriores estudios, pero los derivados **21c** y **22h** actualmente están siendo considerados por el comité de evaluación biológica del NCI, en donde se debe tomar una decisión, que de ser positiva, seguramente será para realizar ensayos *in vivo*, comenzando con el de toxicidad aguda y el ensayo de fibra hueca.

Tabla 8. Concentración de inhibición de crecimiento (GI<sub>50</sub>, μM) y concentración de inhibición total de crecimiento (TGI, μM) de los compuestos **21a–c**, **21e,j** y **24e** evaluados a cinco dosis contra todas las líneas celulares tumorales

Panel de líneas celulares cancerígenas	Compuesto											
	<b>21a</b>		<b>21b</b>		<b>21c</b>		<b>21e</b>		<b>21j</b>		<b>24e</b>	
	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)
<i>Leucemia</i>												
CCRF-CEM	4.53	>100	3.82	>100	2.02	>100	<b>0.51</b>	>100	3.17	>100	2.92	18.00
HL-60(TB)	3.39	15	3.07	71.8	2.55	9.55	<b>0.40</b>	>100	2.54	>100	2.81	15.80
K-562	4.43	>100	3.47	>100	2.63	>100	<b>0.47</b>	>100	<b>0.71</b>	>100	<b>0.78</b>	>100
MOLT-4	3.46	>100	3.37	>100	2.41	>100	<b>0.38</b>	>100	5.01	>100	3.52	27.30
RPMI-8226	3.54	16.4	3.56	17.2	<b>0.72</b>	11.1	<b>0.44</b>	17.1	4.14	36.0	3.53	17.30
SR	3.33	32.6	3.53	>100	<b>0.68</b>	>100	<b>0.47</b>	>100	2.44	>100	<b>0.46</b>	20.30
<i>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</i>												
A549/ATCC	4.85	>100	4.26	>100	<b>0.46</b>	>100	<b>0.38</b>	>100	3.00	24.4	10.70	>100
EKVX	3.13	>100	2.33	26.3	<b>0.45</b>	9.67	<b>0.30</b>	9.73	3.01	30.7	2.77	>100
HOP-62	3.08	14.7	3.74	22.2	<b>0.65</b>	36.8	<b>0.34</b>	11.1	2.22	36.3	4.81	73.40
HOP-92	2.34	7.17	2.92	8.50	1.50	7.08	<b>0.28</b>	<b>0.99</b>	3.95	29.5	11.00	69.60
NCI-H226	2.05	21.7	2.03	5.34	<b>0.21</b>	<b>0.48</b>	<b>0.24</b>	<b>0.60</b>	5.83	40.3	11.00	57.80
NCI-H23	2.82	10.9	3.29	22.7	<b>0.49</b>	11.9	<b>0.32</b>	2.20	3.48	37.2	5.74	>100
NCI-H322M	2.57	35.7	2.41	21.0	<b>0.54</b>	66.3	<b>0.30</b>	>100	5.86	35.6	5.13	>100
NCI-H460	3.87	>100	3.66	91.0	<b>0.47</b>	>100	<b>0.38</b>	>100	3.09	15.4	3.86	46.60
NCI-H522	1.76	3.70	2.67	8.03	1.81	5.60	<b>0.32</b>	<b>0.78</b>	<b>0.76</b>	5.92	2.79	35.30
<i>Cáncer de colon</i>												
COLO 205	1.77	3.41	2.11	4.62	<b>0.30</b>	1.15	<b>0.19</b>	<b>0.37</b>	2.07	5.53	2.44	6.55
HCC-2998	3.01	10.6	3.54	18.3	<b>0.52</b>	13.7	<b>0.31</b>	58.1	2.29	8.93	6.90	37.30

HCT-116	3.96	80.3	3.01	14.2	<b>0.52</b>	10.1	<b>0.31</b>	12.6	1.84	16.4	3.48	23.50
HCT-15	3.00	11.3	3.08	14.1	<b>0.43</b>	10.4	<b>0.33</b>	>100	1.33	8.05	2.83	85.90
HT29	2.47	7.27	3.48	47.2	<b>0.35</b>	21.4	<b>0.23</b>	<b>0.85</b>	2.20	8.92	3.22	37.00
KM12	3.33	>100	2.12	7.98	<b>0.29</b>	1.09	<b>0.26</b>	ND	<b>0.79</b>	11.4	3.15	>100
SW-620	3.08	11.2	3.20	13.3	<b>0.37</b>	12.0	<b>0.34</b>	4.74	2.45	24.4	3.35	>100
<i>Cáncer del SNC</i>												
SF-268	2.77	91.6	2.50	13.8	<b>0.36</b>	16.2	<b>0.32</b>	18.2	2.60	18.6	8.09	>100
SF-295	3.28	37.4	3.12	25.2	<b>0.37</b>	23.1	<b>0.34</b>	>100	1.74	7.92	1.98	9.85
SF-539	4.56	37.2	3.85	19.0	<b>0.53</b>	19.6	<b>0.51</b>	>100	1.68	6.11	2.93	12.20
SNB-19	4.72	>100	4.89	49.7	<b>0.82</b>	>100	<b>0.64</b>	>100	3.48	29.5	5.81	>100
SNB-75	<b>0.35</b>	33.5	<b>0.39</b>	22.5	<b>0.29</b>	29.9	<b>0.08</b>	>100	1.94	9.04	2.02	8.52
U251	3.92	37.9	4.45	67.9	<b>0.51</b>	74.6	<b>0.38</b>	>100	3.15	15.9	4.99	29.10
<i>Melanoma</i>												
LOX IMVI	1.71	3.43	1.80	3.78	<b>0.21</b>	<b>0.46</b>	<b>0.19</b>	<b>0.41</b>	3.12	23.9	6.00	27.20
MALME-3M	2.03	7.50	1.75	6.50	<b>0.26</b>	<b>0.84</b>	<b>0.28</b>	3.67	12.4	37.8	3.73	60.00
M14	2.77	17.3	2.77	22.9	<b>0.34</b>	10.6	<b>0.31</b>	29.7	1.34	12.4	2.39	>100
MDA-MB-435	3.24	16.7	2.23	5.63	<b>0.36</b>	1.81	<b>0.33</b>	1.85	<b>0.28</b>	ND	<b>0.40</b>	>100
SK-MEL-2	2.61	6.10	3.03	8.10	<b>0.48</b>	3.29	<b>0.28</b>	<b>0.84</b>	10.6	29.5	5.88	57.30
SK-MEL-28	1.82	26.5	<b>0.91</b>	48.7	<b>0.35</b>	65.4	<b>0.39</b>	95.1	3.40	38.5	10.80	>100
SK-MEL-5	1.85	3.62	1.86	3.41	<b>0.18</b>	<b>0.33</b>	<b>0.19</b>	<b>0.34</b>	2.55	11.2	3.65	13.80
UACC-257	3.76	21.0	4.29	46.2	<b>0.58</b>	40.2	<b>0.43</b>	78.5	13.1	37.8	ND	ND
UACC-62	3.32	12.8	3.72	21.8	<b>0.43</b>	16.8	<b>0.41</b>	69.2	<b>0.67</b>	36.2	ND	ND
<i>Cáncer de ovario</i>												
IGROV1	3.78	>100	3.39	36.4	2.59	48.5	<b>0.47</b>	>100	4.41	>100	8.48	>100
OVCAR-3	3.40	20.1	2.26	5.40	<b>0.26</b>	<b>0.69</b>	<b>0.21</b>	<b>0.48</b>	1.40	4.17	2.51	8.87
OVCAR-4	3.02	>100	3.06	>100	<b>0.41</b>	>100	<b>0.42</b>	>100	4.93	>100	9.76	>100
OVCAR-5	6.02	>100	5.05	49.3	<b>0.88</b>	>100	<b>0.59</b>	>100	5.91	>100	ND	ND
OVCAR-8	3.42	27.3	3.78	23.8	<b>0.46</b>	24.0	<b>0.39</b>	20.6	3.58	15.4	9.17	>100
NCI/ADR-RES	2.69	12.4	2.73	23.1	<b>0.38</b>	8.53	<b>0.33</b>	32.3	1.70	16.7	2.40	23.90

SK-OV-3	2.37	12.6	3.75	31.0	<b>0.60</b>	55.2	<b>0.37</b>	12.9	2.79	26.7	4.93	72.10
<i>Cáncer renal</i>												
786-0	3.23	11.5	3.25	17.8	<b>0.32</b>	12.3	<b>0.32</b>	>100	3.94	32.0	8.26	29.30
A498	1.98	5.41	3.08	4.78	<b>0.22</b>	<b>0.66</b>	<b>0.24</b>	<b>0.55</b>	6.79	25.0	3.53	19.20
ACHN	3.79	>100	3.70	>100	1.63	>100	<b>0.35</b>	>100	5.61	>100	7.59	>100
CAKI-1	3.39	>100	3.23	>100	1.49	>100	<b>0.35</b>	>100	2.56	>100	3.12	>100
RXF 393	2.57	6.05	2.87	8.62	<b>0.41</b>	2.97	<b>0.34</b>	1.46	2.78	20.8	2.03	6.98
SN12C	3.40	15.5	3.64	13.7	1.72	18.6	<b>0.41</b>	19.3	7.22	25.1	10.20	37.10
TK-10	2.57	8.87	4.32	34.4	1.85	19.7	<b>0.32</b>	13.2	4.55	38.8	14.80	>100
UO-31	3.37	89.1	3.03	45.2	<b>0.36</b>	42.0	<b>0.34</b>	>100	3.99	36.1	4.40	72.40
<i>Cáncer de próstata</i>												
PC-3	3.90	66.9	3.62	72.1	<b>0.40</b>	34.9	<b>0.87</b>	>100	2.99	>100	3.41	81.60
DU-145	4.45	>100	4.21	91.9	3.60	>100	<b>0.59</b>	>100	3.72	33.5	5.49	>100
<i>Cáncer de mama</i>												
MCF7	3.17	14.5	2.96	11.7	<b>0.32</b>	4.80	<b>0.31</b>	ND	0.79	32.7	1.51	>100
MDA-MB-231/ATCC	2.39	5.05	2.55	6.84	<b>0.36</b>	2.35	<b>0.27</b>	0.69	4.34	34.9	5.84	55.40
HS 578T	1.36	47.3	1.89	34.0	<b>0.51</b>	19.9	<b>0.34</b>	>100	3.98	64.4	3.08	>100
BT-549	5.00	33.9	3.00	9.74	<b>0.41</b>	6.05	<b>0.31</b>	11.1	2.22	12.3	6.63	32.10
T-47D	4.29	37.4	6.90	65.0	3.35	49.3	<b>0.52</b>	>100	3.43	>100	6.56	>100
MDA-MB-468	1.60	6.81	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.66	67.70

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones inhibitorias de GI<sub>50</sub> y TGI < 1 µM. <sup>a</sup>Datos obtenidos del ensayo *in vitro* a cinco dosis del programa de cribado sobre 60 líneas tumorales humanas del NCI. ND, No determinado

Tabla 9. Concentración de inhibición de crecimiento (GI<sub>50</sub>, μM) y concentración de inhibición total de crecimiento (TGI, μM) de los compuestos 22b,c y 22f-j evaluados a cinco dosis contra todas las líneas celulares tumorales

Panel de líneas celulares cancerígenas	Compuesto													
	22b		22c		22f		22g		22h		22i		22j	
	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)	GI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)	TGI <sup>a</sup> (μM)
<i>Leucemia</i>														
CCRF-CEM	<b>0.27</b>	12.60	<b>0.48</b>	20.50	2.85	16.40	<b>0.05</b>	10.50	<b>0.04</b>	19.30	<b>0.03</b>	14.50	2.78	11.40
HL-60(TB)	<b>0.26</b>	<b>0.71</b>	<b>0.35</b>	3.74	2.59	9.70	<b>0.03</b>	<b>0.08</b>	<b>0.03</b>	<b>0.06</b>	<b>0.10</b>	<b>0.43</b>	2.46	9.36
K-562	<b>0.08</b>	14.10	<b>0.38</b>	> 100	<b>0.45</b>	13.30	<b>0.04</b>	11.20	<b>0.03</b>	17.70	<b>0.04</b>	15.20	1.50	>100
MOLT-4	<b>0.43</b>	15.00	<b>0.48</b>	21.20	2.39	12.50	<b>0.06</b>	4.36	<b>0.04</b>	14.80	<b>0.25</b>	12.90	2.46	9.57
RPMI-8226	<b>0.34</b>	15.90	<b>0.56</b>	27.60	3.96	24.30	<b>0.15</b>	1.82	<b>0.04</b>	5.12	<b>0.04</b>	3.88	2.59	9.08
SR	<b>0.06</b>	11.00	<b>0.33</b>	28.00	<b>0.35</b>	5.54	<b>0.04</b>	1.98	<b>0.04</b>	13.20	<b>0.04</b>	11.10	<b>0.79</b>	8.62
<i>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</i>														
A549/ATCC	<b>0.97</b>	17.30	<b>0.64</b>	16.60	4.82	24.70	<b>0.25</b>	17.50	<b>0.04</b>	13.40	<b>0.25</b>	12.60	4.03	56.90
EKVX	<b>0.51</b>	17.50	<b>0.63</b>	20.00	3.94	21.80	<b>0.15</b>	18.00	<b>0.06</b>	23.80	<b>0.25</b>	23.20	4.76	>100
HOP-62	<b>0.43</b>	16.00	<b>0.64</b>	25.00	4.23	24.60	<b>0.17</b>	13.60	<b>0.04</b>	18.90	<b>0.07</b>	18.20	4.71	30.00
HOP-92	6.76	27.70	<b>0.44</b>	8.23	3.34	17.40	3.77	18.70	1.92	22.90	<b>0.33</b>	15.90	4.10	32.90
NCI-H226	3.50	27.40	12.40	27.70	11.50	36.10	1.21	18.70	<b>0.05</b>	22.30	<b>0.16</b>	16.30	3.10	17.90
NCI-H23	<b>0.73</b>	18.00	<b>0.44</b>	18.20	3.08	18.50	<b>0.43</b>	19.40	<b>0.07</b>	22.90	<b>0.40</b>	23.40	4.87	>100
NCI-H322M	<b>0.65</b>	24.00	<b>0.75</b>	25.00	10.60	27.60	<b>0.45</b>	17.10	ND	23.00	ND	22.60	6.35	34.90
NCI-H460	<b>0.38</b>	12.00	<b>0.40</b>	11.40	3.85	14.40	<b>0.23</b>	11.30	<b>0.03</b>	1.70	<b>0.13</b>	10.30	3.40	11.40
NCI-H522	<b>0.20</b>	10.80	<b>0.25</b>	<b>0.74</b>	1.96	5.38	<b>0.12</b>	5.68	<b>0.02</b>	<b>0.07</b>	<b>0.05</b>	<b>0.33</b>	2.07	6.53

<i>Cáncer de colon</i>														
COLO 205	<b>0.29</b>	<b>0.82</b>	<b>0.33</b>	1.37	2.76	11.00	<b>0.20</b>	<b>0.67</b>	<b>0.02</b>	<b>0.06</b>	<b>0.18</b>	<b>0.39</b>	3.32	10.50
HCC-2998	1.24	13.60	<b>0.92</b>	10.40	4.09	16.40	<b>0.30</b>	14.50	<b>0.04</b>	14.20	<b>0.33</b>	13.30	4.05	61.80
HCT-116	<b>0.41</b>	11.90	<b>0.49</b>	12.70	3.46	16.20	<b>0.07</b>	13.00	<b>0.03</b>	11.80	<b>0.07</b>	14.90	3.08	14.60
HCT-15	<b>0.41</b>	12.70	<b>0.37</b>	10.90	1.83	16.90	<b>0.10</b>	12.50	<b>0.04</b>	12.20	<b>0.21</b>	12.90	3.58	36.30
HT29	<b>0.34</b>	12.10	<b>0.34</b>	1.43	2.81	8.93	<b>0.09</b>	14.50	<b>0.03</b>	<b>0.46</b>	<b>0.17</b>	<b>0.61</b>	3.13	10.50
KM12	<b>0.43</b>	16.60	<b>0.44</b>	12.10	2.59	17.80	<b>0.11</b>	14.60	<b>0.04</b>	12.40	<b>0.13</b>	11.70	3.67	26.00
SW-620	<b>0.28</b>	17.00	<b>0.38</b>	17.80	6.25	28.00	<b>0.04</b>	15.90	<b>0.04</b>	14.40	<b>0.09</b>	16.10	4.10	64.10
<i>Cáncer del SNC</i>														
SF-268	1.19	17.70	<b>0.82</b>	18.10	11.50	39.70	<b>0.21</b>	15.60	<b>0.05</b>	12.50	<b>0.22</b>	15.00	6.04	>100
SF-295	<b>0.19</b>	11.80	<b>0.29</b>	10.20	1.79	7.85	<b>0.05</b>	12.20	<b>0.03</b>	ND	<b>0.03</b>	11.00	2.89	12.00
SF-539	<b>0.34</b>	13.50	<b>0.25</b>	<b>0.77</b>	2.34	6.92	<b>0.09</b>	11.60	<b>0.02</b>	<b>0.06</b>	<b>0.03</b>	ND	2.74	9.16
SNB-19	<b>0.54</b>	21.00	<b>0.70</b>	27.50	4.45	23.10	<b>0.17</b>	20.70	ND	ND	<b>0.22</b>	20.40	4.22	>100
SNB-75	<b>0.30</b>	20.10	<b>0.22</b>	ND	2.41	11.10	<b>0.09</b>	18.10	<b>0.03</b>	14.90	<b>0.05</b>	19.90	2.80	13.20
U251	<b>0.42</b>	15.90	<b>0.59</b>	16.20	4.51	17.70	<b>0.09</b>	13.90	<b>0.04</b>	11.80	<b>0.15</b>	11.60	3.55	19.40
<i>Melanoma</i>														
LOX IMVI	<b>0.70</b>	16.20	<b>0.60</b>	18.20	4.42	23.90	<b>0.12</b>	13.00	<b>0.04</b>	12.50	<b>0.06</b>	14.50	4.82	33.40
MALME-3M	ND	28.20	ND	29.80	11.30	25.20	<b>0.05</b>	4.60	11.00	23.70	ND	20.10	3.61	17.30
M14	<b>0.24</b>	15.70	<b>0.31</b>	12.70	2.62	15.40	<b>0.06</b>	14.10	<b>0.02</b>	ND	<b>0.07</b>	13.60	2.60	11.20
MDA-MB-435	<b>0.04</b>	ND	<b>0.20</b>	<b>0.61</b>	<b>0.32</b>	1.89	<b>0.03</b>	ND	<b>0.02</b>	ND	<b>0.02</b>	ND	2.44	10.60
SK-MEL-2	<b>0.55</b>	21.90	<b>0.36</b>	24.60	4.48	17.80	1.13	18.30	<b>0.04</b>	15.30	<b>0.19</b>	13.40	4.21	26.60
SK-MEL-28	12.30	29.00	10.10	22.90	11.10	26.20	1.84	15.60	<b>0.07</b>	17.70	<b>0.58</b>	19.80	5.61	20.70
SK-MEL-5	<b>0.43</b>	10.20	<b>0.37</b>	1.89	3.42	13.00	<b>0.14</b>	1.32	<b>0.03</b>	<b>0.20</b>	<b>0.08</b>	<b>0.59</b>	2.24	5.34
UACC-257	ND	ND	13.60	26.60	14.80	33.50	ND	ND	2.71	20.40	<b>0.16</b>	20.80	11.50	38.50
UACC-62	ND	ND	<b>0.74</b>	21.20	4.83	22.30	ND	ND	ND	ND	<b>0.04</b>	18.00	3.13	18.40
<i>Cáncer de ovario</i>														
IGROV1	1.17	28.40	1.41	29.10	6.30	36.20	<b>0.26</b>	7.68	<b>0.06</b>	15.50	<b>0.25</b>	14.50	5.46	>100
OVCAR-3	<b>0.31</b>	10.80	<b>0.36</b>	3.41	2.53	8.79	<b>0.04</b>	<b>0.41</b>	<b>0.02</b>	ND	<b>0.15</b>	14.10	3.32	14.70

OVCAR-4	2.51	22.50	1.25	30.60	6.24	61.80	<b>0.62</b>	24.70	<b>0.08</b>	18.90	<b>0.35</b>	33.70	4.18	47.40
OVCAR-5	ND	ND	6.21	43.90	13.00	39.80	ND	ND	<b>0.05</b>	22.10	<b>0.29</b>	26.80	5.52	24.40
OVCAR-8	<b>0.59</b>	32.70	<b>0.96</b>	87.40	4.83	40.10	<b>0.38</b>	22.90	<b>0.03</b>	10.10	<b>0.24</b>	<b>0.94</b>	3.79	20.00
NCI/ADR-RES	<b>0.28</b>	14.80	<b>0.40</b>	> 100	2.00	19.30	<b>0.06</b>	30.40	<b>0.04</b>	67.60	<b>0.06</b>	59.50	3.05	19.50
SK-OV-3	<b>0.48</b>	13.50	<b>0.43</b>	16.00	3.53	18.50	<b>0.14</b>	17.70	<b>0.03</b>	13.50	<b>0.06</b>	11.70	4.41	>100
<i>Cáncer renal</i>														
786-0	<b>0.74</b>	19.80	<b>0.59</b>	19.60	5.83	29.20	<b>0.49</b>	14.70	<b>0.04</b>	12.50	<b>0.06</b>	15.00	3.53	15.40
A498	<b>0.22</b>	17.10	<b>0.23</b>	10.20	2.15	9.03	<b>0.06</b>	17.00	ND	ND	<b>0.03</b>	<b>0.09</b>	1.41	6.21
ACHN	<b>0.95</b>	20.30	<b>0.64</b>	27.40	6.55	23.10	<b>0.38</b>	12.10	<b>0.05</b>	12.90	<b>0.07</b>	15.30	4.07	18.30
CAKI-1	<b>0.34</b>	17.80	<b>0.37</b>	17.20	4.48	78.80	<b>0.13</b>	13.70	<b>0.03</b>	11.30	<b>0.06</b>	12.60	3.37	70.20
RXF 393	<b>0.19</b>	ND	<b>0.30</b>	ND	2.83	9.21	<b>0.06</b>	16.40	ND	24.00	<b>0.03</b>	25.30	2.66	9.06
SN12C	<b>0.92</b>	21.90	<b>0.96</b>	34.00	13.00	77.60	<b>0.44</b>	15.60	ND	ND	<b>0.38</b>	20.50	4.37	19.70
TK-10	13.10	29.40	<b>0.79</b>	37.10	7.28	45.90	11.60	24.30	<b>0.09</b>	21.10	ND	24.80	7.37	>100
UO-31	<b>0.94</b>	17.90	<b>0.72</b>	19.20	4.59	20.70	<b>0.32</b>	7.11	<b>0.08</b>	12.70	<b>0.11</b>	13.10	2.50	16.20
<i>Cáncer de próstata</i>														
PC-3	<b>0.28</b>	36.40	<b>0.41</b>	17.50	3.25	27.30	<b>0.06</b>	17.70	<b>0.04</b>	20.40	<b>0.04</b>	21.00	2.25	14.80
DU-145	<b>0.53</b>	14.40	<b>0.44</b>	10.30	3.27	13.40	<b>0.24</b>	15.60	<b>0.04</b>	11.70	<b>0.33</b>	12.10	4.44	63.70
<i>Cáncer de mama</i>														
MCF7	<b>0.09</b>	13.10	<b>0.31</b>	14.00	1.88	19.90	<b>0.04</b>	12.50	<b>0.03</b>	12.90	<b>0.04</b>	12.70	3.42	>100
MDA-MB-231/ATCC	<b>0.81</b>	18.20	1.04	4.35	4.56	28.20	<b>0.19</b>	16.60	ND	ND	<b>0.23</b>	18.60	3.03	14.60
HS 578T	<b>0.38</b>	28.90	<b>0.54</b>	37.20	4.12	25.30	<b>0.10</b>	51.00	<b>0.03</b>	15.30	<b>0.07</b>	31.70	3.00	31.00
BT-549	1.37	20.60	<b>0.47</b>	10.30	5.82	30.60	<b>0.31</b>	8.25	<b>0.03</b>	<b>0.10</b>	<b>0.18</b>	7.12	2.93	12.00
T-47D	<b>0.60</b>	32.20	<b>0.43</b>	64.60	6.50	49.90	<b>2.17</b>	8.53	ND	30.20	ND	22.80	4.17	24.90
MDA-MB-468	<b>0.26</b>	23.20	<b>0.29</b>	10.60	3.05	20.50	<b>0.05</b>	19.20	<b>0.03</b>	ND	<b>0.03</b>	19.00	3.24	27.00

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones inhibitorias de GI<sub>50</sub> y TGI < 1 µM. <sup>a</sup> Datos obtenidos del ensayo *in vitro* a cinco dosis del programa de cribado sobre 60 líneas tumorales humanas del NCI. ND, No determinado

Tabla 10. Concentración letal (LC<sub>50</sub>) de los compuestos 21a–c, 21e,j, 22b,c, 22f-j y 24e evaluados *in vitro* a cinco dosis contra todas las líneas celulares tumorales

Panel de líneas celulares cancerígenas	LC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> de los compuestos evaluados												
	<u>21a</u>	<u>21b</u>	<u>21c</u>	<u>21e</u>	<u>21j</u>	<u>22b</u>	<u>22c</u>	<u>22f</u>	<u>22g</u>	<u>22h</u>	<u>22i</u>	<u>22j</u>	<u>24e</u>
<i>Leucemia</i>													
CCRF-CEM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	91.3	>100	>100	>100	>100
HL-60 (TB)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
K-562	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MOLT-4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	70.50	>100	92.30	86.00	89.80	>100
RPMI-8226	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
SR	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	65.60	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</i>													
A549/ATCC	>100	>100	>100	>100	>100	57.20	65.10	>100	53.8	48.50	48.20	>100	>100
EKVX	>100	>100	>100	>100	>100	48.40	56.20	84.00	49.10	74.00	80.40	>100	>100
HOP-62	>100	>100	>100	>100	>100	49.60	82.10	96.40	>100	75.40	61.60	>100	>100
HOP-92	>100	>100	>100	>100	>100	78.40	48.00	51.80	>100	67.00	80.80	>100	>100
NCI-H226	>100	>100	>100	>100	>100	90.70	62.10	>100	82.90	92.70	72.90	>100	>100
NCI-H23	>100	>100	>100	>100	>100	63.90	93.70	>100	>100	77.40	>100	>100	>100
NCI-H322M	>100	>100	>100	>100	>100	59.80	63.40	72.10	41.3	52.00	50.40	>100	>100
NCI-H460	>100	>100	>100	>100	>100	51.80	39.10	53.50	51.80	34.80	41.60	87.40	>100
NCI-H522	7.79	95.90	>100	5.36	90.20	52.50	23.20	26.10	44.90	42.70	24.50	>100	>100
<i>Cáncer de colon</i>													
COLO 205	6.59	13.80	>100	0.72	63.30	12.10	16.10	53.70	28.20	0.39	0.85	57.10	69.6
HCC-2998	>100	>100	>100	>100	>100	39.70	34.20	44.20	40.80	48.90	45.60	>100	>100
HCT-116	>100	>100	>100	>100	>100	46.00	77.60	52.50	43.50	41.60	56.60	>100	>100

HCT-15	>100	>100	>100	>100	>100	38.50	45.90	51.60	40.40	42.70	48.40	>100	>100
HT29	>100	>100	>100	>100	>100	54.50	29.00	35.50	95.50	33.50	29.40	81.70	>100
KM12	>100	>100	>100	>100	65.80	76.40	37.50	64.90	71.70	43.30	40.40	>100	>100
SW-620	>100	>100	>100	>100	>100	61.70	70.60	>100	60.00	44.70	52.00	>100	>100
<i>Cáncer del SNC</i>													
SF-268	>100	>100	>100	>100	>100	62.00	66.20	>100	64.40	60.70	72.80	>100	>100
SF-295	>100	>100	>100	>100	>100	39.10	47.40	48.00	35.50	52.90	54.70	>100	76.6
SF-539	>100	>100	>100	>100	>100	55.60	34.30	32.00	35.90	27.80	34.40	>100	>100
SNB-19	>100	>100	>100	>100	>100	70.20	92.80	>100	98.90	ND	83.50	>100	>100
SNB-75	>100	>100	>100	>100	>100	57.70	50.50	51.20	47.60	50.60	62.70	>100	>100
U251	>100	>100	>100	>100	59.10	46.60	43.10	50.50	48.70	38.40	37.00	>100	>100
<i>Melanoma</i>													
LOX IMVI	6.86	7.92	1.17	ND	>100	48.30	>100	91.50	45.00	45.00	67.70	>100	95.8
MALME-3M	>100	>100	>100	>100	>100	64.40	60.80	56.40	25.60	51.30	48.50	47.00	>100
M14	>100	>100	>100	>100	>100	52.00	39.40	51.40	50.00	42.00	48.90	52.50	>100
MDA-MB-435	>100	>100	>100	>100	>100	37.10	25.80	25.60	37.90	ND	ND	91.80	>100
SK-MEL-2	37.20	>100	>100	70.90	82.40	60.80	70.30	49.90	58.60	45.30	42.80	>100	>100
SK-MEL-28	>100	>100	>100	>100	>100	68.30	51.90	61.90	42.40	42.50	46.50	51.50	>100
SK-MEL-5	7.07	6.25	0.59	0.62	34.50	33.10	17.10	36.00	53.80	8.05	12.50	19.80	44.5
UACC-257	>100	>100	>100	>100	>100	ND	52.10	75.80	ND	45.60	47.50	>100	ND
UACC-62	91.30	>100	>100	>100	>100	ND	56.30	70.30	ND	ND	65.70	85.60	ND
<i>Cáncer de ovario</i>													
IGROV1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	51.90	90.60	86.00	>100	>100
OVCAR-3	>100	>100	>100	>100	19.90	44.00	36.90	>100	40.50	35.30	58.10	>100	>100
OVCAR-4	>100	>100	>100	>100	>100	77.00	>100	>100	>100	74.90	>100	>100	>100
OVCAR-5	>100	>100	>100	>100	>100	ND	>100	>100	ND	56.00	87.80	90.90	ND
OVCAR-8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NCI/ADR-RES	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

SK-OV-3	>100	>100	>100	>100	>100	40.80	70.40	72.60	67.90	44.40	49.40	>100	>100
<i>Cáncer renal</i>													
786-0	>100	>100	>100	>100	>100	92.50	>100	>100	71.80	47.30	76.30	92.90	94.5
A498	>100	16.00	15.10	13.50	71.40	45.50	33.50	37.50	53.10	ND	53.80	>100	>100
ACHN	>100	>100	>100	>100	>100	76.60	>100	65.90	41.00	40.50	88.90	72.10	>100
CAKI-1	>100	>100	>100	>100	>100	66.90	95.20	>100	37.60	36.40	43.90	>100	>100
RXF 393	>100	>100	>100	>100	>100	57.60	72.60	93.60	53.60	72.30	88.40	>100	>100
SN12C	>100	80.20	>100	>100	75.00	>100	>100	>100	>100	ND	>100	69.50	>100
TK-10	>100	>100	>100	>100	>100	65.70	>100	>100	50.60	48.90	61.00	>100	>100
UO-31	>100	>100	>100	>100	>100	56.50	73.10	67.60	32.50	44.20	42.20	>100	>100
<i>Cáncer de próstata</i>													
PC-3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DU-145	>100	>100	>100	>100	>100	44.20	32.20	92.10	40.90	36.50	43.50	>100	>100
<i>Cáncer de mama</i>													
MCF7	>100	>100	>100	>100	>100	59.90	>100	>100	53.00	>100	71.00	>100	>100
MDA-MB-231/ATCC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	31.60	>100	88.80	ND	>100	>100	>100
HS 578T	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
BT-549	>100	>100	44.30	>100	>100	86.50	67.50	>100	>100	37.00	63.90	61.50	>100
T-47D	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	78.30	>100	>100	>100	>100
MDA-MB-468	>100	ND	ND	ND	ND	74.10	75.00	>100	92.70	86.40	>100	>100	>100

<sup>a</sup> Datos obtenidos del ensayo *in vitro* a cinco dosis del programa de cribado sobre 60 líneas tumorales humanas del NCI. ND, No determinado

Tabla 11. Valores promedios de la concentración de inhibición de crecimiento ( $GI_{50}$ ,  $\mu M$ ) y selectividad para los sub-paneles I–IX y valores medios (MG-MID) para el panel completo, de los compuestos evaluados

Comp.	Sub-panel de líneas celulares tumorales <sup>a</sup> (valor promedio/selectividad)									MG-MID <sup>b</sup>
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
<u>21a</u>	3.78/0.78	2.90/1.02	2.95/1.00	3.27/0.90	2.57/1.15	3.53/0.84	3.04/0.97	4.18/0.71	2.97/0.99	2.95
<u>21b</u>	3.47/0.85	3.03/0.97	2.93/1.01	3.20/0.92	2.48/1.19	3.43/0.86	3.39/0.87	3.92/0.75	3.46/0.85	2.95
<u>21c</u>	1.84/0.32	<b>0.73</b> /0.81	<b>0.40</b> /1.48	<b>0.48</b> /1.23	<b>0.35</b> /1.69	<b>0.80</b> /0.74	1.00/0.59	2.00/0.30	<b>0.99</b> /0.60	<b>0.59</b>
<u>21e</u>	<b>0.45</b> /0.73	<b>0.32</b> /1.03	<b>0.28</b> /1.18	<b>0.38</b> /0.87	<b>0.31</b> /1.06	<b>0.40</b> /0.83	<b>0.33</b> /1.00	<b>0.73</b> /0.45	<b>0.35</b> /0.94	<b>0.33</b>
<u>21j</u>	3.00/0.94	3.47/0.81	1.85/1.52	2.43/1.16	5.27/0.54	3.53/0.80	4.68/0.60	3.36/0.84	2.95/0.96	2.82
<u>22b</u>	<b>0.24</b> /2.12	1.57/0.32	<b>0.49</b> /1.04	<b>0.50</b> /1.02	2.38/0.21	<b>0.89</b> /0.57	2.18/0.24	<b>0.41</b> /1.24	<b>0.59</b> /0.86	<b>0.51</b>
<u>22c</u>	<b>0.43</b> /1.37	1.84/0.32	<b>0.47</b> /1.26	<b>0.48</b> /1.23	3.29/0.18	1.57/0.38	<b>0.58</b> /1.02	<b>0.43</b> /1.37	<b>0.51</b> /1.16	<b>0.59</b>
<u>22f</u>	2.10/1.77	5.26/0.71	3.40/1.09	4.50/0.83	6.37/0.58	5.49/0.68	5.84/0.64	3.26/1.14	4.32/0.86	3.72
<u>22g</u>	<b>0.06</b> /2.67	<b>0.75</b> /0.21	<b>0.13</b> /1.23	<b>0.12</b> /1.33	<b>0.48</b> /0.33	<b>0.25</b> /0.64	1.68/0.10	<b>0.15</b> /1.07	<b>0.48</b> /0.33	<b>0.16</b>
<u>22h</u>	<b>0.04</b> /1.25	<b>0.28</b> /0.18	<b>0.03</b> /1.67	<b>0.03</b> /1.67	1.74/0.03	<b>0.05</b> /1.00	<b>0.06</b> /0.83	<b>0.04</b> /1.25	<b>0.03</b> /1.67	<b>0.05</b>
<u>22i</u>	<b>0.08</b> /1.25	<b>0.21</b> /0.48	<b>0.17</b> /0.59	<b>0.12</b> /0.83	<b>0.15</b> /0.67	<b>0.20</b> /0.50	<b>0.11</b> /0.91	<b>0.18</b> /0.56	<b>0.11</b> /0.91	<b>0.10</b>
<u>22j</u>	2.10/1.65	4.15/0.84	3.56/0.97	3.71/0.94	4.46/0.78	4.25/0.82	3.66/0.95	3.35/1.04	3.30/1.05	3.47
<u>24e</u>	2.34/1.70	6.42/0.62	3.62/1.10	4.30/0.93	4.69/0.85	6.21/0.64	6.74/0.59	4.45/0.89	4.38/0.91	3.98

Los valores en negrita y de color rojo corresponden a las concentraciones promedio de inhibición del crecimiento ( $GI_{50} < 1 \mu M$ ).<sup>a</sup> **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer renal; **VIII**, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer de mama.

<sup>b</sup> El MG-MID de  $GI_{50}$  ( $\mu M$ ) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = la sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

**Tabla 12. Valores promedios de la concentración de inhibición total de crecimiento (TGI,  $\mu\text{M}$ ) para los sub-paneles I–IX y valores medios (MG-MID) para el panel completo, de los compuestos evaluados**

Compuesto	Sub-panel de líneas celulares tumorales									MG-MID <sup>a</sup>
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
<b>21a</b>	60.7	43.8	32.0	56.3	12.8	53.2	42.1	83.5	24.2	24.00
<b>21b</b>	81.5	33.9	17.1	61.5	18.6	38.4	40.6	82.0	25.5	23.40
<b>21c</b>	70.1	37.6	10.0	43.9	15.5	48.1	37.0	67.5	16.5	14.50
<b>21e</b>	86.2	36.2	29.4	86.4	31.1	52.3	54.3	> 100	52.9	17.80
<b>21j</b>	89.3	25.0	11.9	14.5	28.4	51.9	47.2	66.8	48.9	28.20
<b>22b</b>	11.55	18.97	12.10	16.67	20.20	20.45	20.60	25.40	22.70	15.85
<b>22c</b>	33.51	16.99	9.53	14.55	17.61	44.34	23.53	13.90	23.51	14.45
<b>22f</b>	13.62	21.16	16.46	17.73	19.91	32.07	36.69	20.35	29.07	19.05
<b>22g</b>	4.99	15.55	12.24	15.35	11.15	17.30	15.11	16.65	19.35	10.23
<b>22h</b>	11.70	16.55	9.36	9.81	14.97	24.62	15.75	16.05	14.62	7.59
<b>22i</b>	9.67	15.87	9.99	15.58	15.10	23.03	15.84	16.55	18.65	10.47
<b>22j</b>	24.67	43.39	31.97	42.29	20.23	46.57	31.88	39.25	34.92	23.99
<b>24e</b>	33.11	75.86	55.75	43.28	65.47	67.48	58.12	90.80	75.87	46.77

<sup>a</sup> **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer renal; **VIII**, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer de mama.

<sup>b</sup> El MG–MID de TGI ( $\mu\text{M}$ ) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean–graph) = la sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

**Tabla 13. Valores promedios de la concentración letal (LC<sub>50</sub>, µM) para los sub-paneles I-IX y valores medios (MG-MID) para el panel completo, de los compuestos evaluados**

Compuesto	Sub-panel de líneas celulares tumorales <sup>a</sup>									MG-MID <sup>b</sup>
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
<b>21a</b>	>100	89.8	86.7	>100	71.4	>100	>100	> 100	>100	83.20
<b>21b</b>	>100	99.5	87.7	>100	79.4	>100	87.0	> 100	>100	85.10
<b>21c</b>	>100	>100	>100	>100	78.0	>100	89.4	> 100	88.9	81.30
<b>21e</b>	>100	89.5	85.8	>100	83.9	>100	89.2	> 100	>100	77.60
<b>21j</b>	> 100	98.9	89.9	93.2	90.8	88.6	93.3	> 100	>100	91.20
<b>22b</b>	>100	61.37	46.99	55.20	52.00	76.97	70.16	72.10	86.75	63.10
<b>22c</b>	>100	59.21	44.41	55.72	52.63	86.76	84.30	66.10	79.02	61.66
<b>22f</b>	89.35	75.99	57.49	63.62	57.64	96.09	83.08	96.05	>100	72.44
<b>22g</b>	98.55	69.31	54.30	55.17	37.84	76.72	55.03	70.45	85.47	58.88
<b>22h</b>	98.72	62.72	36.44	46.08	39.96	71.60	48.27	68.25	84.68	51.29
<b>22i</b>	97.20	62.27	39.04	57.52	47.51	83.04	69.31	71.75	89.15	58.88
<b>22j</b>	98.30	98.60	91.26	>100	72.02	98.70	91.81	>100	93.58	89.13
<b>24e</b>	>100	>100	95.66	96.10	91.47	>100	99.31	>100	>100	97.72

<sup>a</sup> **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer renal; **VIII**, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer mama.

<sup>b</sup> El MG-MID de LC<sub>50</sub> (µM) para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = la sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. GENERAL

Los reactivos empleados en cada una de las reacciones realizadas fueron del grado de pureza para síntesis de las marcas Merck, Sigma–Aldrich y Alfa–Aesar, los cuales se usaron sin purificación adicional. Los disolventes utilizados en las diferentes reacciones y en la purificación por cromatografía en columna de los productos intermedios y finales fueron de las marcas Merck, J. T. Baker y Mallinckrodt.

El control del avance de las reacciones se efectuó por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de sílica gel 60 F254 de MERCK, los cuales se visualizaron a las longitudes de onda de 366 ó 254 nm en una cámara Spectroline UV–VIS Model ENF–260C, y/o se revelaron en una cámara de vapores de yodo o en una solución etanólica de ácido fosfomolibdico. La purificación de todos los productos sintetizados se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230–400 Mesh) como fase estacionaria, y eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol.

Los puntos de fusión (p.f.) (no corregidos) se determinaron en los fusiómetros Mel Temp 1201D y Barstead Electrothermal 9100; el valor reportado corresponde al promedio de tres determinaciones consecutivas.

Los espectros de infrarrojo (IR) se tomaron en dos espectrofotómetros Bruker Tensor 27, pertenecientes a la Escuela de Química de la UIS y al Centro de Instrumentación Científico–Técnica (CICT) de la Universidad de Jaén (UJA), España, sobre un módulo de diamante ATR. Se han seleccionado los números de onda más relevantes, para las cuales se asignan los grupos funcionales característicos de cada molécula, y cuando es posible, se indica, además, el tipo de modo de vibración. Los modos de vibración se reportan según las siguientes abreviaturas: st, tensión o estiramiento (del inglés *stretching*); sc, torsión tipo tijera

(del inglés *scissor*); oop, torsión C–H fuera del plano;  $\delta_s$ , deformación simétrica; las señales anchas se designan como b (broad).

Los espectros de masas (MS) se tomaron en cuatro equipos diferentes. Los espectro de masas de baja resolución fueron adquiridos en un detector selectivo de masas HP 5972 acoplado con un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II, del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, y un Thermo DSQ II, perteneciente al CICT de la UJA, ambos con ionización por impacto de electrones a 70 eV y analizador de cuadrupolo. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se tomaron en un espectrómetro *Water Micromass AutoSpec-Ultima*, con ionización por impacto electrónico, inserción directa de la muestra en la cámara de ionización y sector magnético como analizador; y en un espectrómetro de masas QTOF Agilent modelo 6520B acoplado a un HPLC Agilent–1200, equipado con una columna Agilent Zorbax extend C18 (2.1 mm x 50 mm x 1,8  $\mu$ m) PN 727700–902, usando el siguiente método de HPLC: flujo 0.4 mL/min, elución en gradiente 0–5 min desde Acetonitrilo/agua 10% (0.1% ácido fórmico) a Acetonitrilo 100 % (0.1 % ácido fórmico), más 2 min adicionales a esta concentración; el método de ionización es ESI positivo, software de Adquisición: 6200 series TOF/6500 serie, Version: Q–TOF B.05.01 (B5125.3). Los dos espectrómetros de alta resolución del CICT de la UJA.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (COSY  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ , NOESY  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ ), y heteronuclear (HSQC, HMBC), se registraron en los espectrómetros Bruker Avance III–400 y Bruker Advance–400, operando a 400 y 100 MHz, respectivamente, equipos que están ubicados en los Laboratorios de RMN de la UIS y del CICT de la UJA. Los compuestos se analizaron en soluciones de cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los protones y carbonos se asignaron utilizando el tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, o las correspondientes señales residuales de los disolventes utilizados; sus valores se reportan en partes por millón (ppm). La multiplicidad de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$ –RMN se indican con letras minúsculas,

de la siguiente manera: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; y las correspondientes constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en hertzios.

Las estructuras moleculares tridimensionales obtenidas mediante el uso de la técnica de difracción de rayos X de monocristal, se registraron en el difractómetro Bruker–Nonius Kappa CCD, perteneciente al CICT de la UJA, usando como fuente de radiación un tubo de molibdeno de foco fino a 2 kW.

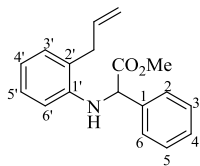
Algunas reacciones fueron asistidas mediante irradiación de microondas, para lo que se empleó un reactor de microondas CEM Discover monomodo de 300W, trabajando en modo estándar a la temperatura que se indica en cada caso, perteneciente al *Departamento de Química Inorgánica y Orgánica* de la Universidad de Jaén.

## **6.2. PREPARACIÓN DE LOS 2-(2-ALILARIL)AMINO-2-FENILACETATOS DE METILO 2a-d**

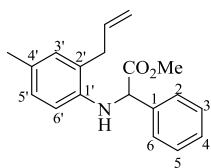
### **Metodología general**

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron en cantidades equimolares la respectiva *orto*-alilnilina **1a-d**, el agente alquilante 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y el carbonato de sodio, en 10 mL de dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C con agitación constante, durante 6–9 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en un vaso con agua (200 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con suficiente agua para eliminar la DMF, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto orgánico seco se filtró a través de sílica gel, después de lo cual el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (98:2 hasta 95:5). Los  $\alpha$ -amino-ésteres **2a-d** se aislaron como aceites viscosos de color

amarillo o como sólidos blancos. Las *orto*-alilanilinas **1a-d** se prepararon utilizando las condiciones experimentales descritas en trabajos previos realizados en el LSO.<sup>168,170</sup>

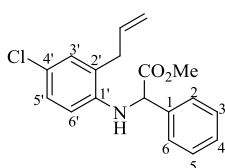


**2-((2-Alilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2a.** De 1.0 g (7.51 mmoles) de la 2-alilanilina **1a**, 1.72 g de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (7.51 mmoles), 0.80 g (7.51 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.69 g (6.01 mmoles, 80%) de **2a**, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (281.35 g/mol), como un aceite amarillo muy viscoso.  $R_f = 0.58$  (hexano/acetato de etilo 88:12). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3421$  (N-H, st), 1741 (C=O, st), 1635 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 918 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.46-7.49$  (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7.33-7.37 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.28-7.32 (m, 1 H, 4-H), 7.08 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1 H, 3'-H), 7.01 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.69 (td,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 1 H, 4'-H), 6.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 6'-H), 6.01 (ddt,  $J = 17.2, 10.0, 6.2$  Hz, 1 H, =CH-), 5.26 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 5.23 (dq,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.16 (s, 1 H, N-H), 5.12 (s, 1 H, N-CH), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.4$  (C=O), 144.0 (1'-C), 137.6 (1-C), 135.7 (=CH-), 130.0 (3'-C), 128.9 (3-C, 5-C), 128.3 (4-C), 127.6 (5'-C), 127.2 (2-C, 6-C), 124.1 (2'-C), 117.8 (4'-C), 116.7 (=CH<sub>2</sub>), 111.3 (6'-C), 60.5 (N-CH-), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 36.8 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 281 (M<sup>+</sup>, 20), 223 (24), 222 (100), 130 (21), 91 (27).



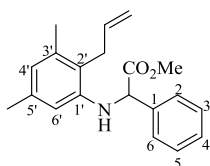
**2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2b.** De 1.0 g (6.80 mmoles) de la 2-alil-4-metilanilina **1b**, 1.56 g de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (6.80 mmoles), 0.72 g (6.80 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.67 g (5.64 mmoles, 83%) de **2b**, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (295.38 g/mol), como un aceite amarillo muy viscoso.  $R_f = 0.55$  (hexano/acetato de etilo 88:12). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3382$  (N-H, st), 1739 (C=O, st), 1635 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 925 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.46-7.49$  (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7.31-7.37 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.28-7.30 (m, 1 H, 4-H), 6.90 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, 3'-H), 6.81 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 6'-H), 6.00 (ddt,  $J = 16.8, 10.0, 6.4$  Hz, 1 H, =CH-), 5.25 (dq,  $J = 16.8, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>),

5.22 (dq,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.09 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, N-CH), 5.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, N-H), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (dt,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>), 2.20 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.6$  (C=O), 141.7 (1'-C), 137.8 (1-C), 135.9 (=CH-), 130.9 (3'-C), 128.8 (3-C, 5-C), 128.2 (4-C), 127.9 (5'-C), 127.2 (2-C, 6-C), 127.0 (4'-C), 124.2 (2'-C), 116.6 (=CH<sub>2</sub>), 111.4 (6'-C), 60.8 (N-CH-), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 36.8 (-CH<sub>2-</sub>), 20.4 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 295 (M<sup>+</sup>, 27), 237 (26), 236 (100), 144 (25), 91 (18).



**2-((2-Alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2c.** De 1.0 g (5.97 mmoles) de la 2-alil-4-cloroanilina **1c**, 1.37 g de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (5.97 mmoles), 0.63 g (5.97 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.66 g

(5.25 mmoles, 88%) de **2c**, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (315.80 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 68–69 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.50$  (hexano/acetato de etilo 88:12). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3406$  (N-H, st), 1733 (C=O, st), 1634 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 929 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43$ – $7.46$  (m, 2 H, 2-H, 6-H), 7.29– $7.38$  (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H), 7.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 3'-H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 6'-H), 5.92– $6.02$  (m, 1 H, =CH-), 5.24– $5.29$  (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 5.15 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, N-H), 5.06 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, N-CH), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (dt,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.1$  (C=O), 142.4 (1'-C), 137.2 (1-C), 134.8 (=CH-), 129.7 (3'-C), 129.0 (3-C, 5-C), 128.5 (4-C), 127.2 (5'-C, 2-C, 6-C), 125.8 (2'-C), 122.4 (4'-C), 117.4 (=CH<sub>2</sub>), 112.3 (6'-C), 60.5 (N-CH-), 52.9 (OCH<sub>3</sub>), 36.5 (-CH<sub>2-</sub>) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 315 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 20), 258 (33), 257 (22), 256 (100), 164 (13), 91 (24).



**2-((2-Alil-3,5-dimetilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2d.** De 1.0 g (6.20 mmoles) de la 2-alil-3,5-dimetilanilina **1d**, 1.42 g de 2-bromo-2-fenil acetato de metilo (6.20 mmoles), 0.66 g (6.20 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron

1.48 g (4.78 mmoles, 77%) de **2d**, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (309.41 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 63–64 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.59$  (hexano/acetato de etilo 88:12). IR (ATR):  $\nu_{\max}$

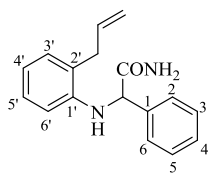
= 3420 (N–H, st), 1735 (C=O, st), 1636 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 927 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46–7.49 (m, 2 H, 2–H, 6–H), 7.33–7.37 (m, 2 H, 3–H, 5–H), 7.28–7.32 (m, 1 H, 4–H), 6.44 (s, 1 H, 4'–H), 6.09 (s, 1 H, 6'–H), 5.96 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 5.8 Hz, 1 H, =CH–), 5.17 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 5.16 (dq, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.10 (s, 1 H, N–CH), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (da, *J* = 5.8 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.25 (s, 3 H, 3'–CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3 H, 5'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.6 (C=O), 144.1 (1'–C), 137.9 (1–C), 136.9 (3'–C), 136.4 (5'–C), 134.9 (=CH–), 128.8 (3–C, 5–C), 128.2 (4–C), 127.2 (2–C, 6–C), 121.1 (4'–C), 119.4 (2'–C), 115.7 (=CH<sub>2</sub>), 110.3 (6'–C), 60.7 (N–CH–), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 31.6 (–CH<sub>2</sub>–), 21.5 (5'–CH<sub>3</sub>), 20.1 (3'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (70 eV): *m/z* (%) = 309 (M<sup>+</sup>, 26), 251 (26), 250 (100), 158 (30).

### 6.3. PREPARACIÓN DE LAS 2–((2–ALILARIL)AMINO)–2–FENILACETAMIDAS

#### 3a–c

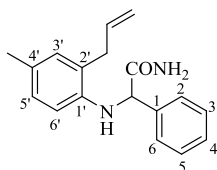
#### Metodología general

Sobre cada uno de los amino–ésteres de partida 2a–c (1.0 g), confinados en balones de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se adicionaron 10 mL de solución metanólica de amoníaco 7 N. Las mezclas de reacción resultantes se calentaron a 50 °C con agitación permanente. Cuando los controles por CCF indicaron que el avance de la reacción se había estancado, se adicionaron porciones de 2 mL de la solución amoniacal hasta completar 10 mL adicionales. Una vez que se comprobó que todo el producto de partida se había consumido, el exceso de la solución metanólica amoniacal se dejó evaporar y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (80:20 hasta 50:50).



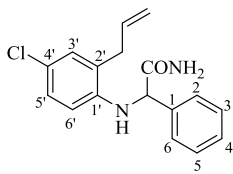
**2–((2–Alilfenil)amino)–2–fenilacetamida 3a.** De 1.0 g (3.55 mmoles) del 2–((2–alilfenil)amino)–2–fenilacetato de metilo 2a, 20 mL de solución metanólica de amoníaco, y después de 72 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.85 g (3.20 mmoles, 90%) de 3a, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266.34 g/mol),

como un sólido blanco. p.f. 133–134 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.22$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3455/3431/3401$  (N–H, NH<sub>2</sub>, st), 3289/3141 (N–H, NH<sub>2</sub>, st, b), 1676 (C=O, st), 1585 (N–H<sub>amida</sub>, sc), 926 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 2 H, 2–H, 6–H), 7.30–7.42 (m, 3 H, 3–H, 5–H, 4–H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, 3'–H), 7.09–7.12 (m, 1 H, 5'–H), 6.80 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, 4'–H), 6.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 6'–H), 6.51 (s, 1 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.08 (s, 1 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.92 (ddt,  $J = 16.8, 10.3, 6.3$  Hz, 1 H, =CH–), 5.03–5.07 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.79 (s, 1 H, N–CH), 3.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.2$  (C=O), 144.6 (1'–C), 138.6 (1–C), 135.7 (=CH–), 130.1 (3'–C), 129.3 (3–C, 5–C), 128.7 (4–C), 127.9 (5'–C), 127.3 (2–C, 6–C), 124.5 (2'–C), 118.9 (4'–C), 116.7 (=CH<sub>2</sub>), 111.7 (6'–C), 63.4 (N–CH–), 36.7 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 266 (M<sup>+</sup>, 6), 222 (100), 130 (25), 91 (40).



**2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetamida 3b**. De 1.0 g (3.39 mmoles) del 2-((2-alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2b, 20 mL de solución metanólica de amoníaco, y después de 72 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.76 g (2.71 mmoles, 80%) de 3b,

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (280.37 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 131–132 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.24$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3452/3368/3287$  (N–H, NH<sub>2</sub>, st), 3164 (N–H, NH<sub>2</sub>, st, b), 1684 (C=O, st), 1602 (N–H<sub>amida</sub>, sc), 927 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45$ –7.48 (m, 2 H, 2–H, 6–H), 7.32–7.41 (m, 3 H, 3–H, 5–H, 4–H), 6.96 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 3'–H), 6.94 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H, 5'–H), 6.55 (sa, 1 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 6'–H), 5.87–5.97 (m, 2 H, =CH–, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.03–5.08 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.76 (s, 1 H, N–CH), 4.58 (sa, 1 H, N–H), 3.32 (dd,  $J = 6.2, 1.4$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.25 (s, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.4$  (C=O), 142.3 (1'–C), 138.7 (1–C), 135.8 (=CH–), 130.9 (3'–C), 129.2 (3–C, 5–C), 128.6 (4–C), 128.3 (4'–C), 128.1 (5'–C), 127.3 (2–C, 6–C), 124.7 (2'–C), 116.5 (=CH<sub>2</sub>), 111.9 (6'–C), 63.8 (N–CH–), 36.6 (–CH<sub>2</sub>–), 20.4 (4'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 280 (M<sup>+</sup>, 13), 236 (100), 144 (29), 91 (19).



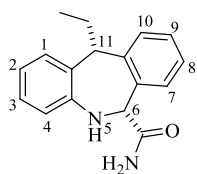
**2-((2-Alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida 3c.** De 1.0 g (3.17 mmoles) del 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2c, 20 mL de solución metanólica de amoníaco, y después de 72 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.76 g (2.53 mmoles, 80%) de 3c, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (300.79 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 138–139 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.20 (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3463/3386/3293 (N–H, NH<sub>2</sub>, st), 3164 (N–H, NH<sub>2</sub>, st, b), 1685 (C=O, st), 1599 (N–H<sub>amida</sub>, sc), 921 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43–7.46 (m, 2 H, 2–H, 6–H), 7.32–7.41 (m, 3 H, 3–H, 5–H, 4–H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 3'–H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H, 5'–H), 6.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 6'–H), 6.20 (sa, 1 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.86–5.96 (m, 2 H, =CH–, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.08–5.16 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.90 (sa, 1 H, N–H), 4.76 (s, 1 H, N–CH), 3.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.5 (C=O), 143.0 (1'–C), 138.4 (1–C), 134.7 (=CH–), 129.7 (3'–C), 129.4 (3–C, 5–C), 128.8 (4–C), 127.3 (5'–C), 127.2 (2–C, 6–C), 126.3 (2'–C), 123.4 (4'–C), 117.3 (=CH<sub>2</sub>), 112.7 (6'–C), 63.0 (N–CH–), 36.2 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (70 eV): *m/z* (%) = 300 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 10), 256 (100), 91 (27).

#### 6.4. PREPARACIÓN DE LAS *cis/trans*-11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO-*[b,e]*AZEPINA-6-CARBOXAMIDAS 4aa'

##### Metodología.

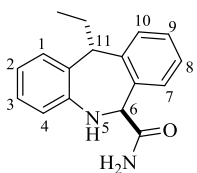
A una solución de la 2-((2-alilfenil)amino)-2-fenilacetamida 3a (1.0 g, 3.75 mmoles) en 1 mL de cloroformo, se adicionaron 4 mL de ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C con agitación durante 45 minutos, después de los cuales se vertió sobre hielo finamente picado y luego se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH  $\approx$  5. Los productos de la reacción se extrajeron de la fase acuosa con acetato de etilo (3x50 mL) y el extracto orgánico se lavó con agua. La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer y se secó sobre sulfato de sodio anhidro; se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo que quedó resultó ser una mezcla de isómeros que fue separada

por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas de heptano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (80:20 hasta 50:50).



***cis*-11-Etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxamida**

**4a.** Se obtuvieron 0.13 g (0.49 mmoles, 13%) de **4a**, como un sólido blanco. p.f. 153–154 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.20$  (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3450/3356/3298$  (N–H, NH<sub>2</sub>, st), 3155 (N–H, NH<sub>2</sub>, st, b), 1700 (C=O, st), 1603 (N–H<sub>amida</sub>, sc) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.18$ –7.28 (m, 4 H, 7–H, 8–H, 9–H, 10–H), 7.05 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1 H, 1–H), 7.01 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1 H, 3–H), 6.76 (td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1 H, 2–H), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 4–H), 6.02 (sa, 2 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.41 (sa, 1 H, 6–H), 4.46 (sa, 1 H, NH), 4.06 (sa, 1 H, 11–H), 2.27–2.37 (m, 1 H, 11–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.19–2.26 (m, 1 H, 11–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, 11–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.5$  (C=O), 143.8 (4a–C), 142.8 (10a–C), 132.6 (6a–C), 128.4 (9–C), 127.6 (3–C, 7–C), 126.8 (8–C, 10–C), 120.2 (2–C), 119.2 (4–C), 62.2 (6–C), 25.0 (11–CH<sub>2</sub>), 13.1 (11–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 266 (M<sup>+</sup>, 1), 223 (18), 222 ( $\Phi_1$ , 100), 194 ( $\Phi_2$ , 8), 193 ( $\Phi_3$ , 59), 192 ( $\Phi_4$ , 14), 165 ( $\Phi_5$ , 15). HRMS (EI–MS, 30 eV):  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 266.1419, encontrado: 266.1413.



***trans*-11-Etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-carboxamida**

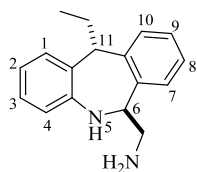
**4a'.** Se obtuvieron 0.34 g (1.28 mmoles, 34%) de **4a'**, como un sólido blanco. p.f. 141–143 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.33$  (hexano/acetato de etilo 40:60). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3357/3184$  (N–H, NH<sub>2</sub>, st, b), 1649 (C=O, st), 1599 (N–H<sub>amida</sub>, sc) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.18$ –7.28 (m, 4 H, 7–H, 8–H, 9–H, 10–H), 7.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 1–H), 7.01 (td,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1 H, 3–H), 6.79 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1 H, 2–H), 6.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 4–H), 6.25–6.60 (sa, 1 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 6.12 (sa, 1 H, NH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.01 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 6–H), 4.57 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, NH), 3.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, 11–H), 2.16–2.31 (m, 2 H, 11–CH<sub>2</sub>), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, 11–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 175.4$  (C=O), 143.7 (4a–C), 142.7 (10a–C), 133.4 (6a–C), 131.3 (11a–C), 130.3 (10–C), 128.7 (8–C), 127.2 (3–C), 126.8 (7–C, 9–C), 120.3 (1–C, 2–C), 119.0 (4–C), 63.5 (6–C), 12.8 (11–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 266

(M<sup>+</sup>, 1), 223 (18), 222 (Φ<sub>1</sub>, 100), 194 (Φ<sub>2</sub>, 8), 193 (Φ<sub>3</sub>, 56), 192 (Φ<sub>4</sub>, 19), 165 (Φ<sub>5</sub>, 21). HRMS (EI-MS, 30 eV): *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 266.1419, encontrado: 266.1418.

## 6.5. PREPARACIÓN DE LA *trans*-11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPIN-6-ILMETANAMINA 5

### Metodología

En un balón de fondo redondo de tres bocas y 25 mL de capacidad se disolvió la *trans*-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-6-carboxamida **4a'** (0.250 g, 0.94 mmoles) en 8 mL de tetrahidrofurano anhidro. A esta solución, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se adicionaron gota a gota 4.0 mL de solución de diborano en THF 1 M. La mezcla resultante se calentó a 65 °C hasta que el producto de partida se consumió por completo (24 horas). A continuación, el THF se eliminó a presión reducida, y el residuo remanente se calentó durante 3 horas a 100 °C con 3 mL de ácido clorhídrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se enfrió hasta la temperatura del ambiente, se le adicionaron 10 mL de agua y se neutralizó con lentejas de KOH hasta que alcanzó un pH ≈10, luego se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluente una mezcla de diclorometano/metanol (90:10).



### *trans*-11-Etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il-metanamina

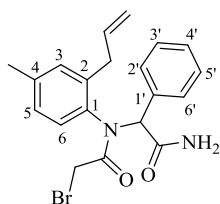
**5.** Se obtuvieron 0.17 g (0.66 mmoles, 70 %) de **5**, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (252.36 g/mol), como una pasta roja. *R<sub>f</sub>* = 0.14 (diclorometano/metanol 98:2). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3305/3250 (N-H, NH<sub>2</sub>, st, b), 1255 (C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.13–7.22 (m, 3 H, 8'-H, 9'-H, 10'-H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 1'-H), 7.01–7.06 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 6.76–6.84 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 4.99 (dd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 1 H, 6'-H), 3.90 (sa, 1 H, 11'-H), 3.07 (dd, *J* = 12.6, 4.2 Hz, 1 H, 1-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.94 (dd, *J* = 12.6, 9.6 Hz, 1 H, 1-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.18–2.29 (m, 1 H, 11'-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.06–2.13 (m, 1 H,

11'-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.70 (sa, 3 H, 1-NH<sub>2</sub>, 5'-NH), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 11'-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.5 (4'a-C), 141.9 (10'a-C), 137.6 (6'a-C), 127.7 (7'-C), 127.2 (1'-C), 127.0 (3'-C), 126.4 (8'-C, 9'-C, 10'-C), 120.3 (2'-C), 120.2 (4'-C), 60.9 (6'-C), 47.7 (1-C), 13.1 (11'-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (M<sup>+</sup>, <1), 222 (Φ<sub>1</sub>, 100), 194 (Φ<sub>2</sub>, 8), 193 (Φ<sub>3</sub>, 48), 192 (Φ<sub>4</sub>, 13), 165 (Φ<sub>5</sub>, 15).

## 6.6. N-BROMOACETILACIÓN DE LA 2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENIL-ACETAMIDA **3b**

### Metodología

A una mezcla de la 2-aminofenilacetamida **3b** (1.0 g, 3.57 mmoles) y trietilamina (0.75 mL, 0.54 g, 5.35 mmoles) en benceno seco (25 mL) y bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota y a temperatura del ambiente, el cloruro de bromoacetilo (0.45 mL, 0.84 g, 5.35 mmoles). Después de que el agente acilante se adicionó completamente, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C hasta que la amida de partida se consumió por completo (6 horas). El benceno se eliminó a presión reducida, y, a continuación, sobre la mezcla de reacción se vertió agua (150 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla isocrática de hexano/acetato de etilo (70:30).



**N-(2-Alil-4-metilfenil)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-2-bromoacetamida **6**.** Se obtuvieron 1.17 g (2.92 mmoles, 82%) de **6**, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (401.30 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 202–204 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.26 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR

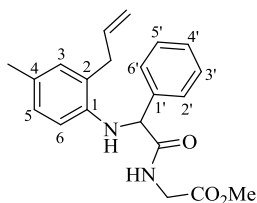
(ATR):  $\nu_{\max}$  = 3378/3287 (NH<sub>2</sub>, st), 3197 (NH<sub>2</sub>, st, b), 1691 (C=O, st), 1656 (NC=O, st/C=C<sub>alilo</sub>, st), 920 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.23–7.27 (m, 1 H, 4'-H), 7.12–7.20 (m, 4 H, 3'-H, 5'-H, 2'-H, 6'-H), 7.02 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.92 (s, 1 H, N-CH), 5.82 (sa,

1 H,  $NH_AH_B$ ), 5.72 (sa, 1 H,  $NH_AH_B$ ), 5.41 (dddd,  $J = 16.4, 10.2, 7.8, 5.7$  Hz, 1 H, =CH-), 4.95–5.01 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-Br), 3.07 (dd,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 2.73 (dd,  $J = 15.6, 5.7$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 2.28 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.2$  (CONH<sub>2</sub>), 167.6 (N-CO-), 139.6 (4-C), 138.4 (2-C), 135.8 (=CH-), 134.5 (1-C), 132.9 (1'-C), 130.9 (3-C), 130.8 (2'-C, 6'-C), 130.7 (6-C), 129.0 (4'-C), 128.4 (3'-C, 5'-C), 128.2 (5-C), 117.1 (=CH<sub>2</sub>), 66.0 (N-CH), 42.8 (CH<sub>2</sub>Br), 34.9 (-CH<sub>2</sub>-), 21.2 (4-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 400 (M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br, < 1), 356 (33), 312 (18), 236 (100), 144 (36), 91 (37).

## **6.7. HIDRÓLISIS DEL 2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENILACETATO DE METILO 2b Y POSTERIOR PREPARACIÓN DEL (2-((2-ALIL-4-METILFENIL)-AMINO)-2-FENILACETIL) GLICINATO DE METILO 7**

### **Metodología**

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se disolvió el 2-arilamino-2-fenilacetato de metilo 2b (1.0 g, 3.39 mmoles) en 10 mL de metanol. Sobre esta solución se adicionaron 7.0 mL de una solución de NaOH 1 M, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas. A continuación, la masa de reacción se aciduló con ácido clorhídrico concentrado hasta pH  $\approx 2$ ; el sólido beige que precipitó se filtró, se lavó varias veces con agua y luego se secó. Se obtuvieron 0.76 g (2.71 mmoles, 80%) del ácido 2-((2-alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacético, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (281.36 g/mol), cantidad que inmediatamente se disolvió en 10 mL de diclorometano, y con enfriamiento a 0 °C se le adicionaron 0.37 g (2.97 mmoles) de hidrocloruro de glicinato de metilo, 0.41 mL (0.30 g, 2.97 mmoles) de trietilamina seca y 0.61 g (2.97 mmoles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación y a 0 °C hasta que el producto de partida se consumió por completo (3 horas). Una vez finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de polaridad (90:10 hasta 70:30).



**(2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetil)glicinato de metilo 7.**

Se obtuvieron 0.83 g (2.35 mmoles, 87%) de 7, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (352.43 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 94–95 °C (hexano/acetato de etilo).

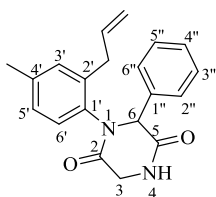
$R_f = 0.33$  (hexano/acetato de etilo 70:30). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3409$  (N–H, st), 3292 (N–H, st, b), 1750 (C=O<sub>éster</sub>, st), 1654 (C=O<sub>amida</sub>, st), 1586 (C=C, st), 917 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43$ – $7.48$  (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.30– $7.39$  (m, 3 H, 3'–H, 4'–H, 5'–H), 7.23 (ta,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, CONH), 6.94 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1 H, 5–H), 6.91 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 3–H), 6.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 6–H), 5.90 (ddt,  $J = 16.8, 10.3, 6.3$  Hz, 1 H, =CH–), 5.00– $5.07$  (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, N–CH), 4.50 (s, 1 H, N–H), 4.18 (dd,  $J = 18.2, 6.4$  Hz, 1 H, –NH–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 3.89 (dd,  $J = 18.2, 4.8$  Hz, 1 H, –NH–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 3.70 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.26– $3.35$  (m, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.24 (s, 3 H, 4–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.8$  (–CONH–), 169.9 (C=O), 142.3 (1''–C), 138.5 (1'–C), 135.7 (=CH–), 130.8 (3''–C), 129.1 (3'–C, 5'–C), 128.5 (4'–C), 128.4 (4''–C), 128.0 (5''–C), 127.4 (2'–C, 6'–C), 124.6 (2''–C), 116.5 (=CH<sub>2</sub>), 112.0 (6''–C), 64.0 (N–CH–), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 41.1 (–NH–CH<sub>2</sub>–), 36.6 (–CH<sub>2</sub>–), 20.3 (4''–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 352 (M<sup>+</sup>, 5), 236 (100), 220 (9), 144 (16), 105 (10), 91 (10).

**6.8. HIDRÓLISIS DEL (2-((2-ALIL-4-METILFENIL)AMINO)-2-FENILACETIL) GLICINATO DE METILO Y POSTERIOR PREPARACIÓN DE LA 1-(2-ALIL-4-METILFENIL)-6-FENILPIPERAZINA-2,5-DIONA 8**

**Metodología**

A una solución de 1.0 g (2.84 mmoles) del glicinato de metilo 7 en 10 mL de metanol, se adicionaron 5.5 mL de una solución de NaOH 1 M, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura del ambiente durante 2 horas (hasta que el producto de partida se consumió por completo). A continuación, la mezcla de reacción se aciduló con ácido clorhídrico concentrado hasta pH  $\approx 3$ ; el precipitado que se formó se filtró, se lavó varias veces con agua y luego se secó. Se obtuvieron 0.93 g (2.75 mmoles, 97%) de la (2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetil)glicina, cantidad que a continuación se disolvió en 20 mL de tolueno. Sobre esta

disolución enfriada sobre un baño de hielo se agregó piridina seca (0.29 mL, 0.28 g, 3.56 mmoles), y, a continuación, se adicionaron muy lentamente, gota a gota, 0.27 mL de cloruro de tionilo (0.42g, 3.56 mmoles) disueltos en 9 mL de tolueno. Después de que se terminó con la adición del cloruro de tionilo, se retiró el enfriamiento y se dejó que la solución alcanzara la temperatura del ambiente, y luego se calentó a 50 °C durante 2 horas. Cuando se comprobó que el producto de partida se había consumido, la masa de reacción se vertió sobre hielo finamente picado y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto orgánico se filtró a través de sílica gel, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluente mezclas de diclorometano/metanol con aumento gradual del gradiente de la polaridad (99:1 hasta 96:4).



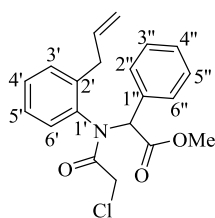
**1-(2-Alil-4-metilfenil)-6-fenilpiperazina-2,5-diona 8.** Se obtuvieron

0.39 g (1.21 mmoles, 44%) de 8, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (320.39 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 154–156 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.27 (diclorometano/metanol 97:3). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3249 (N–H, st, b), 1687 (NC=O, st), 1657 (NHC=O, st), 1620 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 916 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.34–7.44 (m, 5 H, 2''–H, 6''–H, 3''–H, 5''–H, 4''–H), 7.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H, 3'–H), 7.09 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, 4–NH), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1 H, 5'–H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 6'–H), 5.94 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1 H, =CH–), 5.09–5.17 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.98 (s, 1 H, 6–H), 4.32 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.12 (dd, *J* = 17.7, 4.2 Hz, 1 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 3.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.28 (s, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.7 (5–C=O), 164.6 (2–C=O), 138.9 (4'–C), 136.2 (2'–C), 136.0 (=CH–), 135.7 (1''–C), 135.4 (1'–C), 131.6 (3'–C), 129.2 (3''–C, 5''–C), 129.0 (4''–C), 128.2 (6'–C), 128.0 (5'–C), 127.0 (2''–C, 6''–C), 116.8 (=CH<sub>2</sub>), 68.0 (6–C), 46.0 (3–C), 36.0 (–CH<sub>2</sub>–), 21.1 (4'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (70 eV): *m/z* (%) = 320 (M<sup>+</sup>, 58), 291 (Φ<sub>1</sub>, 7), 277 (Φ<sub>2</sub>, 10), 234 (Φ<sub>3</sub>, 61), 202 (Φ<sub>4</sub>, 30), 173 (Φ<sub>5</sub>, 35), 146 (Φ<sub>6</sub>, 60), 131 (Φ<sub>7</sub>, 30), 118 (Φ<sub>8</sub>, 100), 91 (Φ<sub>9</sub>, 49), 77 (Φ<sub>10</sub>, 29), 44 (84).

## 6.9. N-CLOROACETILACIÓN DE LOS 2-(2-ALILARIL)AMINO-2-FENILACETATOS DE METILO **2a-d**

### Metodología general

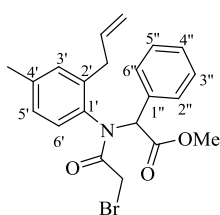
A una mezcla de cada uno de los 2-amilamino-2-fenilacetatos de metilo **2a-d** (1.0 mmol) y trietilamina (1-2 mmoles) en tolueno seco y bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota y a la temperatura del ambiente, el cloruro de cloro(bromo)acetilo (1.0-2.0 mmoles). Después de que el agente acilante se adicionó completamente, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C hasta que el amino-éster de partida se consumió totalmente o la reacción no avanzó más. El tolueno se eliminó a presión reducida, y a continuación sobre la mezcla de reacción que quedó se vertió agua (100 mL) para eliminar el exceso del cloruro de cloro(bromo)acetilo, se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (95:5 hasta 80:20).



### **2-(N-(2-Alilfenil)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetato de metilo **9a**.**

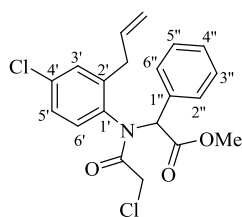
De 1.0 g (3.55 mmoles) del 2-((2-alilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo **2a**, 0.57 mL (0.80 g, 7.11 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, 0.99 mL (0.72 g, 7.11 mmoles) de trietilamina en 30 mL de tolueno, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.86 g (2.42 mmoles, 68%) de **9a**, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub> (357.83 g/mol), como una pasta amarilla.  $R_f = 0.37$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1744$  (C=O<sub>éster</sub>, st), 1664 (C=O<sub>amida</sub>, st), 1600 (C=C, st), 920 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.64-7.74$  (m, 1 H, 6'-H), 7.18-7.24 (m, 3 H, 4'-H, 5'-H, 4''-H), 7.10-7.15 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.01-7.04 (m, 3 H, 3'-H, 2''-H, 6''-H), 6.01 (s, 1 H, N-CH), 5.44 (dddd,  $J = 17.0, 10.1, 7.8, 5.8$  Hz, 1 H, =CH-), 5.03 (dq,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.98 (dq,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.81 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-Cl), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-

Cl), 3.07 (dd,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1 H,  $-CH_AH_B-$ ), 2.78 (ddt,  $J = 15.6, 5.7, 1.5$  Hz, 1 H,  $-CH_AH_B-$ ) ppm. RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.6$  (C=O), 167.1 (N-C=O), 139.0 (2'-C), 136.2 (1'-C), 135.3 (=CH-), 131.8 (1''-C), 131.2 (6'-C), 130.6 (2''-C, 6''-C), 130.2 (3'-C), 129.6 (4'-C), 128.8 (4''-C), 128.2 (3''-C, 5''-C), 127.4 (5'-C), 117.3 (=CH<sub>2</sub>), 65.0 (N-CH-), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>Cl), 35.1 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 357 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ , 4), 298 ( $\Phi_1$ , 61), 222 ( $\Phi_2$ , 100), 208 ( $\Phi_3$ , 64), 149 (35), 132 ( $\Phi_4$ , 20), 130 ( $\Phi_5$ , 44), 121 (69), 91 (62), 77 (40).



**2-(N-(2-Alil-4-metilfenil)-2-bromoacetamido)-2-fenilacetato de metilo **2b**.**

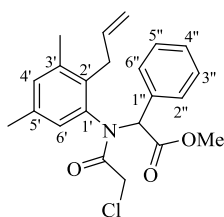
De 1.0 g (3.39 mmoles) del 2-((2-alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo **2b**, 0.56 mL (1.07 g, 6.77 mmoles) de cloruro de bromoacetilo, 0.94 mL (0.68 g, 6.77 mmoles) de trietilamina en 30 mL de tolueno, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.89 g (2.13 mmoles, 63%) de **2b**,  $C_{21}H_{22}BrNO_3$  (416.32 g/mol), como una pasta amarilla.  $R_f = 0.37$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{max} = 1746$  (C=O<sub>éster</sub>, st), 1673 (C=O<sub>amida</sub>, st), 1598 (C=C, st), 919 (=C-H<sub>alilo</sub>, st)  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.53$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.19–7.23 (m, 1 H, 4''-H), 7.11–7.15 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.01–7.03 (m, 3 H, 5'-H, 2''-H, 6''-H), 6.81 (s, 1 H, 3'-H), 5.98 (s, 1 H, N-CH), 5.35–5.45 (m, 1 H, =CH-), 4.95–5.02 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.82 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H,  $-CH_AH_B-Br$ ), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H,  $-CH_AH_B-Br$ ), 3.00 (dd,  $J = 15.6, 8.0$  Hz, 1 H,  $-CH_AH_B-$ ), 2.70 (dd,  $J = 15.6, 5.6$  Hz, 1 H,  $-CH_AH_B-$ ), 2.26 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.7$  (C=O), 167.4 (N-CO-), 139.7 (4'-C), 138.4 (2'-C), 135.6 (=CH-), 133.5 (1'-C), 131.9 (1''-C), 130.8 (3'-C, 6'-C), 130.7 (2''-C, 6''-C), 128.8 (4''-C), 128.2 (5'-C, 3''-C, 5''-C), 117.2 (=CH<sub>2</sub>), 65.0 (N-CH-), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 42.8 (-CH<sub>2</sub>Br), 35.1 (-CH<sub>2</sub>-), 21.2 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 415 ( $M^+$ ,  $^{79}Br$ , 13), 356 ( $\Phi_1$ , 35), 266 ( $\Phi_3$ , 35), 236 ( $\Phi_2$ , 100), 149 (31), 146 ( $\Phi_4$ , 22), 144 ( $\Phi_5$ , 39), 121 (46), 91 (38), 77 (22).



**2-(N-(2-Alil-4-clorofenil)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetato de metilo 9c.** De 1.0 g (3.17 mmoles) del 2-((2-alil-4-clorofenil)amino)-

2-fenilacetato de metilo 2c, 0.50 mL (0.72 g, 6.33 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, 0.88 mL (0.64 g, 6.33 mmoles) de trietilamina en 30 mL de tolueno, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron

0.94 g (2.41 mmoles, 76%) de 9c, como un sólido blanco. p.f. 93–95 °C (hexano).  $R_f = 0.13$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1739$  (C=O<sub>éster</sub>, st), 1674 (C=O<sub>amida</sub>, st), 1643/1589 (C=C, st), 920 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.71$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 6'–H), 7.23–7.26 (m, 1 H, 4''–H), 7.23 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1 H, 5'–H), 7.14–7.18 (m, 2 H, 3''–H, 5''–H), 6.99–7.02 (m, 2 H, 2''–H, 6''–H), 7.01 (s, 1 H, 3'–H), 6.04 (s, 1 H, N–CH), 5.37 (dddd,  $J = 17.0, 10.0, 7.7, 5.8$  Hz, 1 H, =CH–), 5.07 (dq,  $J = 10.0, 1.5$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.00 (dq,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.78 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1 H, –CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–Cl), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1 H, –CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–Cl), 3.02 (dd,  $J = 15.7, 7.7$  Hz, 1 H, –CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 2.71 (dd,  $J = 15.7, 5.8$  Hz, 1 H, –CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.6$  (C=O), 167.1 (N–CO–), 141.1 (2'–C), 135.5 (4'–C), 134.7 (1'–C), 134.4 (=CH–), 132.6 (6'–C), 131.5 (1''–C), 130.6 (2''–C, 6''–C), 130.1 (3'–C), 129.1 (4''–C), 128.4 (3''–C, 5''–C), 127.6 (5'–C), 118.2 (=CH<sub>2</sub>), 64.8 (N–CH–), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 42.3 (–CH<sub>2</sub>Cl), 35.0 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 391 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 12), 332 (Φ<sub>1</sub>, 62), 256 (Φ<sub>2</sub>, 100), 242 (Φ<sub>3</sub>, 50), 166 (Φ<sub>4</sub>, 22), 164 (Φ<sub>5</sub>, 28), 149 (55), 121 (78), 91 (52), 77 (45). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 391.0742, encontrado: 391.0737.



**2-(N-(2-Alil-3,5-dimetilfenil)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetato de metilo 9d.** De 1.0 g (3.23 mmoles) del 2-((2-alil-3,5-

dimetilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 2d, 0.26 mL (0.37 g, 3.23 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, 0.45 mL (0.33 g, 3.23 mmoles) de trietilamina en 30 mL de tolueno, y después de 12 horas de

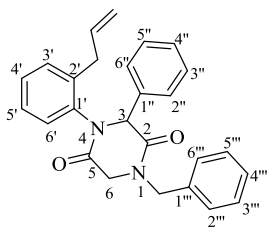
calentamiento, se obtuvieron 1.00 g (2.59 mmoles, 80%) de 9d, como un sólido blanco. p.f. 207–208 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.41$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1742$  (C=O<sub>éster</sub>, st), 1672 (C=O<sub>amida</sub>, st), 1610 (C=C, st), 922 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.18$ –7.21 (m, 1 H, 4''–H), 7.12–7.16 (m, 2 H, 3''–H, 5''–

H), 7.15 (s, 1 H, 6'-H), 7.05–7.08 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.93 (s, 1 H, 4'-H), 5.74 (s, 1 H, N-CH), 5.59 (dddd,  $J = 17.1, 10.1, 7.0, 4.8$  Hz, 1 H, =CH-), 4.99 (dq,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.85 (dq,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.80 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-Cl), 3.77 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-Cl), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (dd,  $J = 15.9, 7.0$  Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 2.89–2.95 (m, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 2.25 (s, 3 H, 5'-CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, 3'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.3$  (C=O), 167.2 (N-CO-), 138.6 (3'-C), 136.9 (1'-C), 134.6 (=CH-), 133.4 (2'-C), 132.4 (4'-C), 132.3 (5'-C), 130.6 (2''-C, 6''-C), 130.3 (1''-C), 129.1 (6'-C), 128.7 (4''-C), 128.0 (3''-C, 5''-C), 116.1 (=CH<sub>2</sub>), 65.6 (N-CH-), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 43.0 (-CH<sub>2</sub>Cl), 32.5 (-CH<sub>2</sub>-), 20.7 (5'-CH<sub>3</sub>), 19.6 (3'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 385 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 13), 326 ( $\Phi_1$ , 36), 250 ( $\Phi_2$ , 83), 236 ( $\Phi_3$ , 92), 160 ( $\Phi_4$ , 72), 158 ( $\Phi_5$ , 100), 149 (83), 121 (88), 91 (58), 77 (58). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>: 385.1445, encontrado: 385.1440.

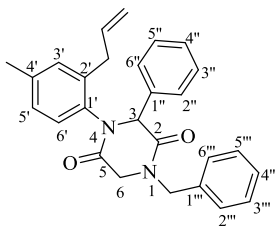
#### 6.10. PREPARACIÓN DE LAS 4-(2-ALILARIL)-1-BENCIL-3-FENILPIPERAZINA-2,5-DIONAS 10a-d

##### Metodología general

En un matraz de fondo redondo de 25–50 mL de capacidad se disolvió el correspondiente 2-(*N*-(2-alilaril)-2-cloro(bromo)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 9a-d (1.0 mmol) en 10 mL de etanol. A esta disolución y con agitación permanente, se le adicionó bencilamina en exceso (5.0 mmoles), y la disolución resultante se calentó a reflujo hasta que el producto de partida se consumió completamente. El etanol y el exceso de bencilamina se eliminaron en el rotoevaporador a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (80:20 hasta 70:30).

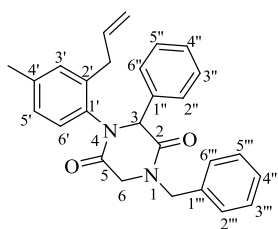


**4-(2-Alilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona 10a.** De 1.0 g (2.79 mmoles) del 2-(*N*-(2-alilfenil)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetato de metilo 9a, 1.53 mL (1.50 g, 13.97 mmoles) de bencilamina, y después de 24 horas de calentamiento en 30 mL de etanol, se obtuvieron 0.91 g (2.29 mmoles, 82%) de 10a, como un sólido amarillo. p.f. 108–110 °C (hexano).  $R_f = 0.18$  (hexano/acetato de etilo 63:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1686/1676$  (C=O, st), 1599 (C=C, st), 930 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{--}7.40$  (m, 5 H, 2''-H, 6''-H, 3''-H, 5''-H, 4''-H), 7.29–7.32 (m, 4 H, 3'-H, 3'''-H, 5'''-H, 4'''-H), 7.24–7.28 (m, 1 H, 4'-H), 7.15–7.18 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.07 (td,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.78 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, 6'-H), 5.92 (ddt,  $J = 17.1, 10.0, 6.5$  Hz, 1 H, =CH-), 5.15 (s, 1 H, 3-H), 5.11 (dd,  $J = 10.0, 1.4$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.04 (dd,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 4.62 (s, 2 H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.21 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.00 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.36 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.2$  (2-C=O), 164.6 (5-C=O), 137.8 (1'-C), 136.6 (2'-C), 136.0 (1''-C), 135.8 (=CH-), 135.1 (1'''-C), 130.9 (3'-C), 129.2 (3''-C, 5''-C), 128.9 (4'-C, 4''-C, 3'''-C, 5'''-C), 128.2 (2'''-C, 6'''-C, 4'''-C, 6'-C), 127.3 (5'-C), 126.8 (2''-C, 6''-C), 116.8 (=CH<sub>2</sub>), 68.1 (3-C), 49.6 (6-C), 49.5 (N-CH<sub>2</sub>-), 36.0 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 396 ( $\text{M}^+$ , 23), 248 ( $\Phi_1$ , 12), 220 ( $\Phi_2$ , 37), 172 ( $\Phi_3$ , 6), 118 ( $\Phi_4$ , 46), 91 ( $\Phi_5$ , 100), 77 ( $\Phi_6$ , 11). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ : 396.1836, encontrado: 396.1838.



**4-(2-Alil-4-metilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona 10b.** De 1.0 g (2.40 mmoles) del 2-(*N*-(2-alil-4-metilfenil)-2-bromoacetamido)-2-fenilacetato de metilo 9b, 1.31 mL (1.29 g, 12.01 mmoles) de bencilamina, y después de 36 horas de calentamiento en 25 mL de etanol, se obtuvieron 0.83 g (2.02 mmoles, 84%) de 10b,  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (410.52 g/mol), como una pasta amarilla.  $R_f = 0.21$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR ATR:  $\nu_{\max} = 1665$  (C=O, st, b), 1608 (C=C, st), 916 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{--}7.41$  (m, 5 H, 2''-H, 6''-H, 3''-H, 5''-H, 4''-H), 7.29–7.32 (m, 3 H, 3'''-H, 5'''-H, 4'''-H), 7.16–7.18 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H,

H), 7.11 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 3'-H), 6.87 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 6'-H), 5.91 (ddt,  $J = 17.2, 10.0, 6.8$  Hz, 1 H, =CH-), 5.13 (s, 1 H, 3-H), 5.10 (dq,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.04 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 4.64 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B-</sub>), 4.59 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B-</sub>), 4.22 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.01 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.32 (da,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>), 2.28 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.3$  (2-C=O), 164.7 (5-C=O), 139.0 (4'-C), 136.3 (2'-C), 136.1 (1''-C), 136.0 (=CH-), 135.2 (1'''-C), 135.1 (1'-C), 131.7 (3'-C), 129.2 (3''-C, 5''-C), 129.0 (3'''-C, 5'''-C), 128.9 (4''-C), 128.5 (5'-C), 128.3 (2'''-C, 6'''-C), 128.2 (4'''-C), 128.1 (6'-C), 128.0 (4'''-C), 126.9 (2''-C, 6''-C), 116.7 (=CH<sub>2</sub>), 68.1 (3-C), 49.6 (6-C), 49.5 (N-CH<sub>2-</sub>), 36.1 (-CH<sub>2-</sub>), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 410 (M<sup>+</sup>, 91), 262 ( $\Phi_1$ , 16), 234 ( $\Phi_2$ , 50), 186 ( $\Phi_3$ , 6), 118 ( $\Phi_4$ , 44), 91 ( $\Phi_5$ , 100), 77 ( $\Phi_6$ , 7).

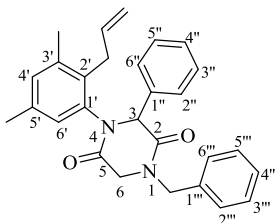


#### 4-(2-Alil-4-clorofenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona

**10c.** De 1.0 g (2.55 mmoles) del 2-(N-(2-alil-4-clorofenil)-2-cloroacetamido)-2-fenilacetato de metilo **9c**, 1.39 mL (1.37 g, 12.75 mmoles) de bencilamina, y después de 36 horas de calentamiento en 25 mL de etanol, se obtuvieron 0.99 g (2.29 mmoles, 90%) de **10c**,

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (430.93 g/mol), como una pasta amarilla.  $R_f = 0.35$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1661$  (C=O, st, b), 1597 (C=C, st), 919 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39-7.42$  (m, 3 H, 3''-H, 5''-H, 4'''-H), 7.34-7.37 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H, 4''-H), 7.28-7.31 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.30 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 3'-H), 7.15-7.18 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.03 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 6'-H), 5.88 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 6.5$  Hz, 1 H, =CH-), 5.15 (dq,  $J = 10.1, 1.5$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.10 (s, 1 H, 3-H), 5.07 (dq,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 4.64 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B-</sub>), 4.59 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B-</sub>), 4.21 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.00 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.32 (da,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.9$  (2-C=O), 164.5 (5-C=O), 138.8 (2'-C), 136.2 (1'-C), 135.8 (1''-C), 135.0 (1'''-C), 134.8 (=CH-), 134.7 (4'-C), 130.9 (3'-C), 129.5 (6'-C), 129.3 (3''-C, 5''-C), 129.1 (4''-C), 129.0 (3'''-C, 5'''-C), 128.2 (2'''-C, 6'''-C, 4'''-C),

127.5 (5'-C), 126.8 (2''-C, 6''-C), 117.6 (=CH<sub>2</sub>), 68.0 (3-C), 49.6 (6-C), 49.5 (N-CH<sub>2</sub>-), 35.8 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (70 eV): *m/z* (%) = 430 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 20), 282 (Φ<sub>1</sub>, 8), 254 (Φ<sub>2</sub>, 25), 218 (Φ<sub>3</sub>, 5), 118 (Φ<sub>4</sub>, 42), 91 (Φ<sub>5</sub>, 100), 77 (Φ<sub>6</sub>, 4).



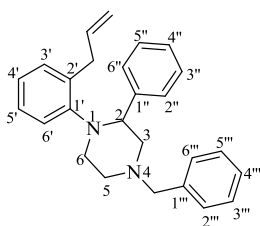
**4-(2-Alil-3,5-dimetilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-**  
**diona 10d.** De 1.0 g (2.59 mmoles) del 2-(*N*-(2-alil-3,5-

dimetilfenil)-2-cloro-acetamido)-2-fenilacetato de metilo **9d**, 1.42 mL (1.39 g, 12.96 mmoles) de bencilamina, y después de 30 horas de calentamiento en 25 mL de etanol, se obtuvieron 0.94 g (2.20 mmoles, 85%) de **10d**, como un sólido blanco. p.f. 131–133 °C (hexano). *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1665 (C=O, st, b), 1613/1573 (C=C, st), 900 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35–7.40 (m, 5 H, 2''-H, 6''-H, 3''-H, 5''-H, 4''-H), 7.28–7.32 (m, 3 H, 3'''-H, 5'''-H, 4'''-H), 7.16–7.19 (2 H, 2'''-H, 6'''-H), 6.96 (s, 1 H, 4'-H), 6.42 (s, 1 H, 6'-H), 5.83–5.93 (m, 1 H, =CH-), 5.15 (s, 1 H, 3-H), 5.07 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.89 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 4.66 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B-</sub>), 4.57 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H, N-CH<sub>A</sub>H<sub>B-</sub>), 4.22 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.00 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, 6-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.26–3.37 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.29 (s, 3 H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3 H, 5'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.3 (2-C=O), 164.7 (5-C=O), 138.7 (3'-C), 137.9 (1'-C), 136.6 (5'-C), 136.1 (1''-C), 135.2 (1'''-C), 135.1 (=CH-), 131.9 (4'-C), 131.4 (2'-C), 129.1 (3''-C, 5''-C), 128.9 (5'''-C, 3'''-C), 128.8 (4''-C), 128.2 (2'''-C, 6'''-C), 128.1 (4'''-C), 127.0 (2''-C, 6''-C), 126.9 (6'-C), 115.9 (=CH<sub>2</sub>), 68.2 (3-C), 49.6 (6-C), 49.5 (N-CH<sub>2</sub>-), 32.3 (-CH<sub>2</sub>-), 20.7 (5'-CH<sub>3</sub>), 19.8 (3'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (70 eV): *m/z* (%) = 424 (M<sup>+</sup>, 24), 276 (Φ<sub>1</sub>, 12), 248 (Φ<sub>2</sub>, 35), 200 (Φ<sub>3</sub>, 6), 118 (Φ<sub>4</sub>, 43), 91 (Φ<sub>5</sub>, 100), 77 (Φ<sub>6</sub>, 9). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 424.2151, encontrado: 424.2145.

## 6.11. REDUCCIÓN DE LAS 4-(2-ALILARIL)-1-BENCIL-3-FENILPIPERAZINA-2,5-DIONAS **10a,b**

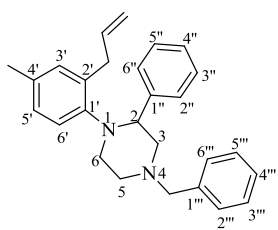
### Metodología general

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 25 mL de capacidad se disolvió cada una de las 4-(2-alilaril)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-dionas **10a,b** (0.25 mmoles) en 10 mL de diclorometano anhidro. Sobre dicha disolución bajo atmósfera de argón y a 0 °C (baño de hielo), se adicionó cloruro de trimetilsilano (0.60 mmoles); las mezclas resultantes se agitaron durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, se disminuyó la temperatura hasta -10 °C, usando una mezcla de hielo picado y cloruro de sodio, después de lo cual se agregó, gota a gota, el hidruro de litio y aluminio (0.70 mmoles) suspendido en 2 mL de THF anhidro. Después de completada la adición del agente reductor, las mezclas de reacción se agitaron durante otros 45 minutos. A continuación, a cada una de las mezclas de reacción se adicionó muy lentamente y a 0 °C, 10 mL de una solución de NaOH 2M y se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y los residuos orgánicos remanentes se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (99:1 hasta 90:10).



**1-(2-Alilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina **11a**.** De 0.1 g (0.25 mmoles) de la 4-(2-alilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona **10a**, 0.077 mL (66 mg, 0.61 mmoles) de cloruro de trimetilsilano en 10 mL de DCM y 27 mg (0.71 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 2 mL de THF, se obtuvieron 0.066 g (0.18 mmoles, 71%) de **11a**, como una pasta incolora.  $R_f = 0.23$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1635$  (C=C alilo, st), 1498 (C=C, st), 1210/1126 (C-N, st), 912 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26\text{--}7.29$  (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.22-7.26 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.17-7.20 (m, 1 H, 4'''-H), 7.12-7.16 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.02-7.04 (m, 1 H, 3'-H),

6.99–7.02 (m, 2 H, 3''–H, 5''–H), 6.93–6.98 (m, 2 H, 4''–H, 6''–H), 6.87 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1 H, 5'–H), 6.80 (td,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 4'–H), 5.88 (dddd,  $J = 17.2, 10.1, 7.3, 6.0$  Hz, 1 H, =CH–), 4.99–5.06 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.26 (dd,  $J = 9.9, 2.9$  Hz, 1 H, 2–H), 3.45–3.63 (m, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 3.50 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H, N–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 3.47 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H, N–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 2.97 (dt,  $J = 11.8, 2.9$  Hz, 1 H, 6–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.90–2.94 (m, 1 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.72–2.83 (m, 2 H, 5–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, 6–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.39 (td,  $J = 11.3, 2.9$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.20 (dd,  $J = 11.0, 10.1$  Hz, 1 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.3$  (1'–C), 141.4 (1''–C), 137.9 (1'''–C, =CH–), 136.3 (2'–C), 129.8 (3'–C), 129.3 (2''''–C, 6''''–C), 128.3 (3''''–C, 5''''–C), 127.9 (2''–C, 3''–C, 5''–C, 6''–C), 127.1 (4''''–C), 126.9 (4''–C), 126.4 (5'–C), 124.0 (4'–C), 122.8 (6'–C), 115.6 (=CH<sub>2</sub>), 63.8 (2–C), 63.1 (N–CH<sub>2</sub>–), 62.5 (3–C), 55.7 (6–C), 53.5 (5–C), 34.2 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 368 (M<sup>+</sup>, 6), 277 ( $\Phi_1$ , 48), 248 ( $\Phi_2$ , 15), 234 ( $\Phi_3$ , 12), 222 ( $\Phi_4$ , 30), 220 ( $\Phi_5$ , 26), 146 ( $\Phi_6, \Phi_7$ , 55), 104 ( $\Phi_8$ , 35), 91 ( $\Phi_9$ , 100). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>: 368.2252, encontrado: 368.2244.



**1-(2-Alil-4-metilfenil)-4-bencil-2-fenilpiperazina 11b.** De 0.1 g (0.24 mmoles) de la 4-(2-alil-4-metilfenil)-1-bencil-3-fenilpiperazina-2,5-diona **10b**, 0.074 mL (64 mg, 0.58 mmoles) de cloruro de trimetilsilano en 10 mL de DCM y 26 mg (0.68 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 2 mL de THF, se obtuvieron 0.039

g (0.10 mmoles, 42%) de **11b**, como una pasta amarilla.  $R_f = 0.29$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1637$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1495 (C=C, st), 1208/1127 (C–N, st), 909 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33$ –7.36 (m, 2 H, 2''''–H, 6''''–H), 7.29–7.33 (m, 2 H, 3''''–H, 5''''–H), 7.20–7.27 (m, 3 H, 4''''–H, 2''–H, 6''–H), 7.07–7.12 (m, 2 H, 3''–H, 5''–H), 7.02–7.06 (m, 1 H, 4''–H), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 6'–H), 6.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 3'–H), 6.74 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1 H, 5'–H), 5.94 (dddd,  $J = 17.2, 10.0, 7.3, 6.1$  Hz, 1 H, =CH–), 5.06–5.14 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 4.30 (dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz, 1 H, 2–H), 3.51–3.66 (m, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 3.60 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H, N–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 3.53 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H, N–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 2.95–3.03 (m, 2 H, 6–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.85–2.88 (m, 1 H, 5–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.80 (dd,  $J = 11.7, 2.7$  Hz, 1 H, 6–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.44 (td,  $J = 11.3, 3.3$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.26 (dd,  $J = 11.0, 10.0$  Hz, 1 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.14 (s, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 146.8$  (1'–C),

141.5 (1''-C), 138.1 (=CH-), 137.9 (1'''-C), 136.0 (2'-C), 133.4 (4'-C), 130.4 (3'-C), 129.3 (2'''-C, 6'''-C), 128.3 (3'''-C, 5'''-C), 128.0 (3''-C, 5''-C), 127.9 (2''-C, 6''-C), 127.1 (5'-C, 4'''-C), 126.8 (4''-C), 122.5 (6'-C), 115.3 (=CH<sub>2</sub>), 63.9 (2-C), 63.1 (N-CH<sub>2</sub>-), 62.6 (3-C), 55.9 (6-C), 53.6 (5-C), 34.2 (-CH<sub>2</sub>-), 20.8 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (70 eV): *m/z* (%) = 382 (M<sup>+</sup>, 6), 291 (Φ<sub>1</sub>, 59), 262 (Φ<sub>2</sub>, 17), 248 (Φ<sub>3</sub>, 17), 236 (Φ<sub>4</sub>, 29), 234 (Φ<sub>5</sub>, 39), 160 (Φ<sub>6</sub>, 44), 146 (Φ<sub>7</sub>, 34), 104 (Φ<sub>8</sub>, 40), 91 (Φ<sub>9</sub>, 100). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>: 382.2409, encontrado: 382.2401.

## 6.12. PREPARACIÓN DE LAS 5-ALIL-4,6-DICLOROPIRIMIDINAS 12a-c

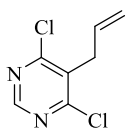
### Metodología general <sup>190,191</sup>

#### **Etapas 1. Preparación de las 5-ali-4,6-dihidroxipirimidinas**

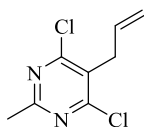
En un balón de fondo redondo de 500 mL de capacidad y enfriado sobre un baño de hielo, se preparó una disolución de metóxido sódico en metanol (0.72 M, 350 mL); a esta disolución se adicionó, en porciones pequeñas, 0.08 moles de la correspondiente amidina en forma de sal (acetato de formamidinio, o los hidroclouros de acetamidina o benzamidina). Una vez finalizada la adición de estos agentes binucleofílicos, la suspensión se agitó por treinta minutos, después de los cuales se adicionaron 26 mL (26.03 g, 0.13 moles) de alilmalonato de dietilo, y se continuó con la agitación por un período de 48 horas adicionales, pero a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, para eliminar el metanol, y la pasta blanca remanente se neutralizó por adición, gota a gota, de ácido clorhídrico concentrado (63 mL). La mezcla de reacción se dejó en reposo por 30 minutos, después de los cuales el precipitado que se formó se filtró y se lavó con suficiente agua destilada y etanol. Este producto se secó en la estufa a 105 °C durante 8 días para eliminar el agua remanente. Finalmente, el producto secado se suspendió en 150 mL de acetato de etilo y nuevamente se filtró y luego se secó en la estufa a 100 °C. Las tres 5-ali-4,6-dihidroxipirimidinas 2-sustituidas así obtenidas se utilizaron sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis.

## Etapa 2. Preparación de las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas **12a-c**

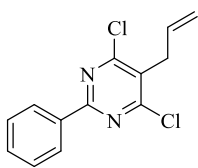
En un matraz de fondo redondo de 250 mL de capacidad se disolvieron 5.0 g de la respectiva 5-alil-4,6-dihidroxipirimidina, preparada según se describió en la etapa 1, en 50 mL (82.5 g, 0.54 moles) de POCl<sub>3</sub>, y la mezcla se calentó a 110 °C durante 6 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura del ambiente y luego se vertió muy lentamente sobre hielo picado (aproximadamente 600 g), cuidando de homogenizar la solución resultante con agitación permanente. El producto se extrajo con diclorometano (3x100 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 mL de una solución concentrada de bicarbonato de sodio y, posteriormente, con 100 mL de salmuera. El extracto orgánico final se secó sobre sulfato de sodio anhidro; se filtró a través de sílica gel y, finalmente, el disolvente se eliminó a presión reducida. Las dicloropirimidinas **12a,b** se usaron posteriormente sin haber sido sometidas a ninguna purificación adicional, mientras que la 4,6-dicloro-2-fenilpirimidina **12c**, por tratarse de un producto nuevo, sí fue sometida a purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice. Las propiedades físicas y espectroscópicas de **12a,b** coinciden con las reportadas en la literatura, razón por la cual en este manuscrito se omiten.



**5-Alil-4,6-dicloropirimidina **12a**.** De 5.0 g (32.86 mmoles) de la dicloroalilpirimidina y 50 mL (82.5 g, 0.54 moles) de POCl<sub>3</sub>, se obtuvieron 4.66 g (24.65 mmoles, 75%) de **12a**, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (189.04 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad.



**5-Alil-4,6-dicloro-2-metilpirimidina **12b**.** De 5.0 g (30.09 mmoles) de la dicloro-alilpirimidina y 50 mL (82.5 g, 0.54 moles) de POCl<sub>3</sub>, se obtuvieron 5.01 g (24.67 mmoles, 82%) de **12b**, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (203.07 g/mol), como un aceite incoloro de baja viscosidad.



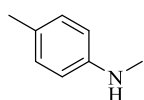
**5-Alil-4,6-dicloro-2-fenilpirimidina 12c.** De 5.0 g (30.09 mmoles) de la dicloroalilpirimidina y 50 mL (82.5 g, 0.54 moles) de POCl<sub>3</sub>, se obtuvieron 2.09 g (7.89 mmoles, 36%) de 12c, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (265.14 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 45–46 °C (hexano).  $R_f = 0.22$  (hexano). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3080$  (C–H<sub>arom</sub>, st), 1639 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1553 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 906 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.39$ – $8.42$  (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.50– $7.54$  (m, 1 H, 4'–H), 7.46– $7.50$  (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 5.91 (ddt,  $J = 16.6, 10.2, 6.2$  Hz, 1 H, –CH=), 5.13– $5.19$  (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.67 (dt,  $J = 6.2, 1.6$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.9$  (2–C), 162.1 (4–C, 6–C), 134.9 (1'–C), 131.8 (4'–C), 131.2 (–CH=), 128.7 (2'–C, 6'–C), 128.6 (3'–C, 5'–C), 127.6 (5–C), 117.8 (=CH<sub>2</sub>), 33.9 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 264 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 99), 229 (100), 90 (22).

### 6.13. PREPARACIÓN DE LAS N–METILANILINAS 13b,c,e,f,g

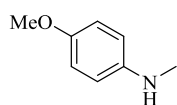
#### Metodología general<sup>192</sup>

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se preparó una disolución de metóxido sódico en metanol (3.33 M, 30 mL), sobre la cual se adicionó la respectiva anilina (20.0 mmoles). La solución resultante se vertió sobre una suspensión de paraformaldehído (28.0 mmoles) en metanol (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura del ambiente durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó borohidruro de sodio (20 mmoles) en pequeñas porciones y la mezcla se dejó en agitación por 2 horas adicionales. A continuación, se adicionaron 20 mL de una solución de hidróxido de potasio 1M, después de lo cual se calentó a reflujo por otras 2 horas. Los productos de interés se extrajeron de la fase acuosa con diclorometano (3x100 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2x100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se eliminó el disolvente a presión reducida; el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas de hexano/acetato de etilo con incremento gradual del gradiente de la polaridad (98:2 hasta 40:1). Las características físicas y espectroscópicas de 13b–d, 13f,g coinciden con las reportadas en la literatura,<sup>196</sup> razón por

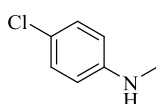
la cual en este manuscrito se omiten. La *N*-metilanilina **13a** y la 4-bromo-*N*-metilanilina **13d** son producidos por Sigma-Aldrich, y se usaron con las especificaciones que aparecen descritas en sus correspondientes fichas técnicas.



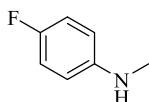
**4,*N*-Dimetilanilina **13b**.** De 5.0 g (46.66 mmoles) de 4-metilanilina, 5.37 g (233.30 mmoles) de sodio en 70 mL de metanol, 1.96 g (65.32 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 47 mL de metanol, 1.77 g (46.66 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> y 50 mL de solución de KOH 1M, se obtuvieron 3.96 g (32.66 mmoles, 70%) de **13b**, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N (121.18 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad.



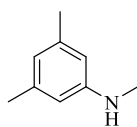
***N*-Metil-4-metoxianilina **13c**.** De 5.0 g (40.60 mmoles) de 4-metoxianilina, 4.87 g (202.99 mmoles) de sodio en 60 mL de metanol, 1.71 g (56.84 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 41 mL de metanol, 1.54 g (40.60 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> y 40 mL de solución de KOH 1M, se obtuvieron 4.79 g (34.91 mmoles, 86%) de **13c**, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO (137.18 g/mol), como un sólido amarillo.



**4-Cloro-*N*-metilanilina **13e**.** De 5.0 g (39.19 mmoles) de 4-cloroanilina, 4.51 g (195.97 mmoles) de sodio en 60 mL de metanol, 1.65 g (54.87 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 40 mL de metanol, 1.48 g (39.19 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> y 40 mL de solución de KOH 1M, se obtuvieron 3.94 g (27.83 mmoles, 71%) de **13e**, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN (141.60 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad.



**4-Flúor-*N*-metilanilina **13f**.** De 5.0 g (45.00 mmoles) de 4-flúoranilina, 5.17 g (224.98 mmoles) de sodio en 30 mL de metanol, 1.89 g (63.00 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 45 mL de metanol, 1.70 g (45.00 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> y 45 mL de solución de KOH 1M, se obtuvieron 5.29 g (42.27 mmoles, 94%) de **13f**, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>FN (125.15 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad.

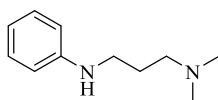


**3,5,*N*-Trimetilanilina 13g.** De 5.0 g (41.26 mmoles) de 3,5-dimetilanilina, 4.75 g (206.30 mmoles) de sodio en 60 mL de metanol, 1.73 g (57.76 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 40 mL de metanol, 1.56 g (41.26 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> y 42 mL de solución de KOH 1M, se obtuvieron 3.45 g (26.58 mmoles, 62%) de **13g**, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N (135.21 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad.

#### 6.14. PREPARACIÓN DE LA *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-DIMETIL-*N*<sup>3</sup>-FENILPROPANO-1,3-DIAMINA 14

##### Metodología general <sup>193</sup>

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad conectado a un refrigerante provisto con una trampa de humedad, se mezclaron anilina (1.5 mmoles), hidrocloreuro de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropanamina (1.0 mmol) y carbonato de sodio (2.0 mmoles) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 24 horas, después de las cuales se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente. Sobre la mezcla de reacción se adicionaron 8 mL de una solución de hidróxido de potasio 5N y luego se extrajo con éter etílico (3 x 60 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer; el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente diclorometano/metanol (95:5). Las características físicas y espectroscópicas de esta diamina coinciden con las reportadas por Wright y colaboradores, siendo ésta la razón por la cual en este manuscrito se omiten.

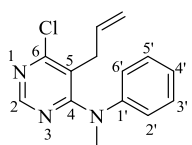


***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetil-*N*<sup>3</sup>-fenilpropano-1,3-diamina 14.** De 4.90 mL (5.0 g, 53.69 mmoles) de anilina, 5.66 g (35.79 mmoles) de hidrocloreuro de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropanamina y 7.59 g (71.58 mmoles) de carbonato de sodio en 10 mL de tolueno, se obtuvieron 4.6 g (25.80 mmoles, 72%) de **14**, C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (178.27 g/mol), como un aceite rojo de baja viscosidad.

## 6.15. SÍNTESIS DE LAS 5-ALIL-6-CLORO-4-(AMINO-SUSTITUIDO)PIRIMIDINAS **18a-v**

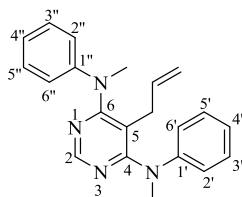
**Metodología A.** A una solución de la correspondiente 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a-c** (1.0 mmol) en etanol (5 mL), se adicionaron las respectivas anilinas sustituidas (las *N*-metilanilinas **13a-c**, **13e** y **13g**), la *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>3</sup>-fenilpropano-1,3-diamina **14**, la indolina **15**, y las 1,2-fenilendiaminas **16a,b**) (1.0 mmoles) y DIPEA (1.3 mmoles). Cada una de las mezclas de reacción se calentó a 110 °C en tubos sellados de un sintetizador en paralelo. Cuando se comprobó que la reacción ya había finalizado, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice.

**Metodología B.** En tubos de microondas de 10 mL de capacidad y provistos de agitadores magnéticos pequeños, se prepararon mezclas constituidas de la 4,6-dicloroalilpirimidina **12a** (1.0 mmol), las respectivas *N*-metilanilinas **13d-f**, o la tetrahydroquinolina **17** (1.0 mmol) y DIPEA (1.3 mmoles). Cuando se terminó de preparar las mezclas, cada uno de los tubos que las contenían se selló e inmediatamente se sometió a radiación por microondas durante 45–60 min, a 155–170 °C y con agitación, empleando una potencia de 300 W. Cuando se comprobó que los productos de partida se habían consumido, se procedió a la purificación de los crudos de las reacciones por cromatografía flash, usando sílica gel como fase estacionaria.



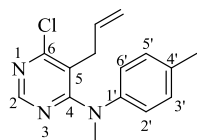
**5-Alil-6-cloro-4-((fenil)metilamino)pirimidina **18a**.** De 0.57 mL (0.57 g, 5.29 mmoles) de la *N*-metilanilina **13a**, 1.0 g (5.29 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloro-pirimidina **12a**, 1.20 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 48 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.89 g (3.44 mmoles, 65%) de **18a**, como un aceite amarillo de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.33$  (hexano/acetato de etilo 89:11). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1634$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1546 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1516 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1443, 1403, 1374 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 939 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.52$  (s, 1 H, 2-H), 7.31–7.38 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.20

(tt,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.05 (dd,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.42 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.87 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.71 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.44 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.94 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.8$  (6-C), 161.2 (4-C), 155.3 (2-C), 147.3 (1'-C), 132.6 (-CH=), 129.9 (3'-C, 5'-C), 126.0 (4'-C), 124.8 (2'-C, 6'-C), 119.2 (5-C), 116.2 (=CH<sub>2</sub>), 42.4 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.3 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 259 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 59), 258 ( $\Phi_1$ , 100), 244 ( $\Phi_2$ , 87), 224 ( $\Phi_3$ , 31), 168 ( $\Phi_4$ , 25), 77 ( $\Phi_5$ , 39). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>: 259.0876, encontrado: 259.0863.



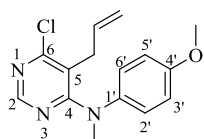
### 5-Alil-N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>-dimetil-N<sup>4</sup>,N<sup>6</sup>-difenilpirimidin-4,6-diamina **18a'**.

De 0.57 mL (0.57 g, 5.29 mmoles) de la *N*-metilanilina **13a**, 1.0 g (5.29 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloro-pirimidina **12a**, 1.20 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 48 horas de calentamiento en un sistema abierto, se obtuvieron 0.25 g de **18a'** (0.75 mmoles, 18%) como una pasta amarilla, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub> (330.44 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 90:10 hasta 80:20).  $R_f = 0.27$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1641$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1550 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1437, 1393 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 940 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.61$  (s, 1 H, 2-H), 7.25–7.31 (m, 4 H, 3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H), 7.00–7.04 (m, 2 H, 4'-H, 4''-H), 6.89–6.92 (m, 4 H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 5.41 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 6.1$  Hz, 1 H, -CH=), 4.79 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.46 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.52 (s, 6 H, -N<sup>4</sup>-CH<sub>3</sub>, -N<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.19 (dt,  $J = 6.1, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 330 (M<sup>+</sup>, 80), 329 ( $\Phi_1$ , 100), 315 ( $\Phi_2$ , 93), 239 ( $\Phi_4$ , 70), 224 ( $\Phi_3$ , 44), 77 ( $\Phi_5$ , 25).



**5-Alil-6-cloro-4-((p-tolil)metilamino)pirimidina **18b**.** De 0.67 mL (0.64 g, 5.29 mmoles) de la 4,*N*-dimetilanilina **13b**, 1.0 g (5.29 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a**, 1.20 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.23 g (4.50 mmoles, 85%) de **18b**, como un aceite incoloro de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna

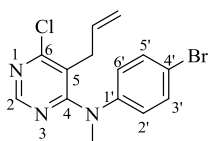
cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.38$  (hexano/acetato de etilo 89:11). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1637$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1547 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1507 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1443, 1402, 1374 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 939 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.48$  (s, 1 H, 2-H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.41 (ddt,  $J = 17.2, 10.0, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.86 (dq,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.71 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.39 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.91 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>), 2.34 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.2$  (4-C), 161.1 (6-C), 155.2 (2-C), 144.7 (1'-C), 136.0 (4'-C), 132.8 (-CH=), 130.5 (3'-C, 5'-C), 124.9 (2'-C, 6'-C), 118.7 (5-C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 42.6 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.3 (-CH<sub>2-</sub>), 21.0 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 273 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 90), 272 ( $\Phi_1$ , 95), 258 ( $\Phi_2$ , 100), 238 ( $\Phi_3$ , 35), 168 ( $\Phi_4$ , 30), 91 ( $\Phi_5$ , 40). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$ : 273.1033, encontrado: 273.1026.



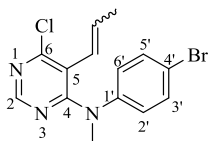
**5-Alil-6-cloro-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 18c**. De 0.73 g (5.29 mmoles) de la *N*-metil-4-metoxianilina 13c, 1.0 g (5.29 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de

DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.36 g (4.71 mmoles, 89%) de 19c, como un aceite amarillo de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.25$  (hexano/acetato de etilo 89:11). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1606$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1549 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1504 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1454, 1396 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1243 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1182 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1031 (C-O, st), 938 (=C-H<sub>alilo</sub>, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.46$  (s, 1 H, 2-H), 6.99–7.03 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.38 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.86 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.70 (dq,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.80 (s, 3 H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.90 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.1$  (4-C), 161.1 (6-C), 157.9 (4'-C), 155.2 (2-C), 140.2 (1'-C), 132.7 (-CH=), 126.7 (2'-C, 6'-C), 118.0 (5-C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 115.0 (3'-C, 5'-C), 55.5 (4'-OCH<sub>3</sub>), 43.0 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.2 (-CH<sub>2-</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 289 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 288 ( $\Phi_1$ , 48), 274 ( $\Phi_2$ , 84), 254 ( $\Phi_3$ , 26), 168 ( $\Phi_4$ , 12),

121 (35). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{16}ClN_3O$ : 289.0982, encontrado: 289.0984.

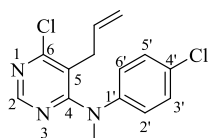


**5-Alil-6-cloro-4-((4-bromofenil)metilamino)pirimidina 18d**. De 0.66 mL (0.98 g, 5.29 mmoles) de la 4-bromo-*N*-metilanilina **13d**, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a**, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 50 minutos de calentamiento por microondas a 150 °C, se obtuvo 1.0 g (2.96 mmoles, 56%) de **18d**,  $C_{14}H_{13}BrClN_3$  (338.63 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.31$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{max} = 1638$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1545 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1517 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1444, 1403, 1372 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 940 (=C-H<sub>alilo</sub>, st)  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.54$  (s, 1 H, 2-H), 7.44–7.47 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.89–6.93 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.47 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 5.9$  Hz, 1 H, =CH=), 4.91 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.72 (dq,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.41 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.00 (dt,  $J = 5.9, 1.7$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 164.2$  (4-C), 161.6 (6-C), 155.5 (2-C), 146.4 (1'-C), 132.9 (2'-C, 6'-C), 132.4 (-CH=), 125.8 (3'-C, 5'-C), 119.8 (5-C), 118.6 (4'-C), 116.4 (=CH<sub>2</sub>), 42.1 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.4 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 339 ( $M^+ + 2$ ,  $^{37}Cl$ ,  $^{81}Br$ , 63), 338 ( $\Phi_1$ , 78), 337 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ ,  $^{79}Br$ , 50), 336 ( $\Phi_1$ , 58), 324 ( $\Phi_2$ , 100), 322 ( $\Phi_2$ , 82), 304 ( $\Phi_3$ , 25), 302 ( $\Phi_3$ , 29), 184 (43), 182 (52), 168 ( $\Phi_4$ , 86), 157 ( $\Phi_5$ , 39), 155 ( $\Phi_5$ , 65), . HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{12}BrClN_3$  ( $M^+ - 1$ ): 335.9903, encontrado: 335.9894.



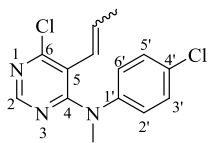
**(E)-6-Cloro-4-((4-bromofenil)metilamino)-5-(prop-1-en-1-il)pirimidina 18d'**. En las anteriores condiciones de reacción también se obtuvieron 0.41 g (2.96 mmoles, 23%) de **18d'**,  $C_{14}H_{13}BrClN_3$  (338.63 g/mol), como un líquido amarillo viscoso. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.26$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{max} = 1660$  (C=C<sub>propenilo</sub>, st), 1543 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1514 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1443, 1396, 1368 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 926 (=C-H<sub>propenilo</sub>, oop)  $cm^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.45 (s, 1 H, 2-H), 7.41–7.45 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.83–6.87 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.47–5.58 (m, 2 H, -HC=CH-), 3.47 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 1.45 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.8 (4-C), 159.3 (6-C), 155.1 (2-C), 146.1 (1'-C), 132.6 (=CH-), 132.5 (2'-C, 6'-C), 126.7 (3'-C, 5'-C), 122.8 (CH=), 118.7 (4'-C), 117.6 (5-C), 41.3 (N-CH<sub>3</sub>), 18.3 (-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 339 ( $\text{M}^+$ , +2,  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{81}\text{Br}$ , 39), 338 (34), 337 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ , 31), 336 (24), 324 (100), 322 (80), 302 (10). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrClN}_3$  ( $\text{M}^+$  -1): 335.9903, encontrado: 335.9907.

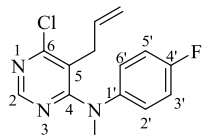


**5-Alil-6-cloro-4-((4-clorofenil)metilamino)pirimidina 18e.**

**Metodología A:** De 0.64 mL (0.75 g, 5.29 mmoles) de la 4-cloro-*N*-metilanilina 13e, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 72 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.62 g (2.12 mmoles, 40%) de 18e, como un sólido amarillo. **Metodología B:** De 0.64 mL (0.75 g, 5.29 mmoles) de 14e, 1.0 g (5.29 mmoles) de 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 50 minutos de calentamiento por microondas a 155 °C, se obtuvieron 0.86 g (2.91 mmoles, 55%) de 18e. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10). p.f. 55–56 °C (hexano).  $R_f$  = 0.33 (hexano/acetato de etilo 89:11). IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  = 1634 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1549 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1516 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1443, 1402, 1370 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 931 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.82 (s, 1 H, 2-H), 7.58–7.62 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.25–7.29 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.74 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1 H, -CH=), 5.19 (dq,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.00 (dq,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.70 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 3.27 (dt,  $J$  = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.2 (4-C), 161.6 (6-C), 155.5 (2-C), 145.9 (1'-C), 132.4 (-CH=), 131.0 (4'-C), 130.0 (3'-C, 5'-C), 125.6 (2'-C, 6'-C), 119.6 (5-C), 116.4 (=CH<sub>2</sub>), 42.3 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.4 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 293 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 69), 292 ( $\Phi_1$ , 73), 278 ( $\Phi_2$ , 100), 258 ( $\Phi_3$ , 72), 256 (92), 168 ( $\Phi_4$ , 48), 140 (48), 111 ( $\Phi_5$ , 62). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3$ : 293.0487, encontrado: 293.0478.

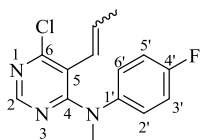


**(E)-6-Cloro-4-((4-clorofenil)metilamino)-5-(prop-1-en-1-il)pirimidina 18e'**. En estas últimas condiciones de reacción también se obtuvieron 0.28 g (0.95 mmoles, 18%) de 18e', como un aceite amarillo viscoso. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.14$  (hexano/acetato de etilo 93:7). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1657$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1543 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1513 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1444, 1397, 1371 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 926 (=C-H<sub>propenilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.45$  (s, 1 H, 2-H), 7.27–7.30 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.89–6.93 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.46–5.56 (m, 2 H, -HC=CH-), 3.47 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 1.45 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.7$  (4-C), 159.3 (6-C), 155.0 (2-C), 145.5 (1'-C), 132.5 (=CH-), 131.0 (4'-C), 129.5 (3'-C, 5'-C), 126.4 (2'-C, 6'-C), 122.8 (CH=), 117.5 (5-C), 41.4 (N-CH<sub>3</sub>), 18.3 (-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 293 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 34), 292 (29), 278 (100), 258 (14), 111 (28). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3$ : 293.0487, encontrado: 293.0473.



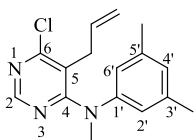
**5-Alil-6-cloro-4-((4-flúorfenil)metilamino)pirimidina 18f**. De 0.64 mL (0.66 g, 5.29 mmoles) de la 4-flúor-*N*-metilanilina 13f, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 45 minutos de calentamiento por microondas a 155 °C, se obtuvieron 0.62 g (2.22 mmoles, 42%) de 18f,  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3$  (277.73 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.25$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1638$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1549 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1502 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1445, 1403, 1374 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 939 (=C-H<sub>propenilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.51$  (s, 1 H, 2-H), 7.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 5.41 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 5.8$  Hz, 1 H, -CH=), 4.88 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.70 (dq,  $J = 17.1, 1.7$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.40 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 2.95 (dt,  $J = 5.8, 1.7$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.6$  (4-C), 161.8 (6-C), 160.9 (d,  $J = 246.7$  Hz, 4'-C), 155.7 (2-C), 143.9 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1'-C), 132.7 (-CH=), 127.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$  Hz, 2'-C, 6'-C), 119.1 (5-C), 117.0 (d,  $J = 22.7$  Hz, 3'-C, 5'-C), 116.5 (=CH<sub>2</sub>), 43.1 (N-CH<sub>3</sub>), 32.6 (-

CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 277 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 50), 276 (Φ<sub>1</sub>, 65), 262 (Φ<sub>2</sub>, 100), 242 (Φ<sub>3</sub>, 33), 168 (Φ<sub>4</sub>, 31), 153 (28), 124 (37), 95 (Φ<sub>5</sub>, 60). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>3</sub> (M<sup>+</sup> -1): 276.0704, encontrado: 276.0701.



**(E)-6-Cloro-4-((4-flúorfenil)metilamino)-5-(prop-1-en-1-il)pirimidina 18f**. En estas condiciones de reacción también se obtuvieron 0.15 g (0.53 mmoles, 10%) de 18f, como un aceite amarillo viscoso. Este

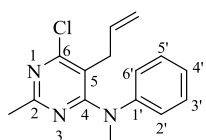
compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f$  = 0.22 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1659 (C=C<sub>propenilo</sub>, st), 1548 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1504 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1448, 1398, 1362 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 936 (=C-H<sub>propenilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.43 (s, 1 H, 2-H), 6.94–7.04 (m, 5 H, 3'-H, 5'-H, 2'-H, 6'-H), 5.41–5.54 (m, 2 H, -HC=CH-), 3.45 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 1.44 (dd,  $J$  = 5.8, 0.9 Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.8 (4-C), 160.4 (d,  $J$  = 247.7 Hz, 4'-C), 159.2 (6-C), 155.0 (2-C), 143.1 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1'-C), 132.3 (=CH-), 127.3 (d,  $^3J_{C-F}$  = 8.3 Hz, 2'-C, 6'-C), 122.9 (CH=), 117.1 (5-C), 116.2 (d,  $J$  = 22.7 Hz, 3'-C, 5'-C), 41.8 (N-CH<sub>3</sub>), 18.3 (-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 277 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 32), 276 (25), 262 (100), 242 (12), 95 (31). HRMS (EI-MS, 20 eV):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>: 277.0782, encontrado: 277.0791.



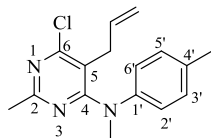
**5-Alil-6-cloro-4-((3,5-dimetilfenil)metilamino)pirimidina 18g**. De 0.72 g (5.29 mmoles) de la *N*,3,5-trimetilanilina 13g, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de

DIPEA, y después de 48 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.93 g (3.23 mmoles, 61%) de 18g, como un sólido amarillo. p.f. 57–58 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f$  = 0.40 (hexano/acetato de etilo 89:11). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1599 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1544 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1446, 1372 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 938 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.49 (s, 1 H, 2-H), 6.83 (s, 1 H, 4'-H), 6.66 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.41 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.0, 5.6 Hz, 1 H, -CH=), 4.87 (dq,  $J$  = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.68 (dq,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.39 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.94 (dt,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 2

H,  $-CH_2-$ ), 2.27 (s, 6 H, 3'-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.3 (4-C), 161.1 (6-C), 155.3 (2-C), 147.2 (1'-C), 139.6 (3'-C, 5'-C), 132.7 ( $-CH=$ ), 127.8 (4'-C), 122.6 (2'-C, 6'-C), 119.0 (5-C), 115.8 ( $=CH_2$ ), 42.5 ( $-N-CH_3$ ), 32.3 ( $-CH_2-$ ), 21.2 (3'-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 287 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 78), 286 ( $\Phi_1$ , 100), 272 ( $\Phi_2$ , 92), 252 ( $\Phi_3$ , 47), 168 ( $\Phi_4$ , 26), 105 ( $\Phi_5$ , 17), 77 (16). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>: 287.1189, encontrado: 287.1183.

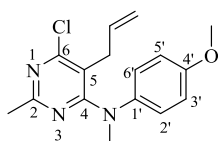


**5-Alil-6-cloro-2-metil-4-(metilfenilamino)pirimidina 18h.** De 0.53 mL (0.53 g, 4.92 mmoles) de la *N*-metilanilina **13a**, 1.0 g (4.92 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-metilpirimidina **12b**, 1.12 mL (0.83 g, 6.40 mmoles) de DIPEA, y después de 48 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.84 g (3.05 mmoles, 62%) de **18h**, como un sólido amarillo. p.f. 40–41 °C (hexano). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f$  = 0.29 (hexano/acetato de etilo 96:4). IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1640 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1556 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1504 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1442, 1418, 1384 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 911 ( $=C-H_{alilo}$ , oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.30–7.34 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.14–7.18 (m, 1 H, 4'-H), 7.01–7.04 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.41 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, 1 H,  $-CH=$ ), 4.84 (dq,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 1 H,  $=CH_{2(H-cis)}$ ), 4.69 (dq,  $J$  = 17.0, 1.6 Hz, 1 H,  $=CH_{2(H-trans)}$ ), 3.41 (s, 3 H,  $-N-CH_3$ ), 2.89 (dt,  $J$  = 6.0, 1.6 Hz, 2 H,  $-CH_2-$ ), 2.58 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.1 (2-C), 164.3 (4-C), 161.1 (6-C), 147.5 (1'-C), 133.1 ( $-CH=$ ), 129.8 (3'-C, 5'-C), 125.5 (4'-C), 124.5 (2'-C, 6'-C), 116.0 (5-C), 115.9 ( $=CH_2$ ), 42.3 ( $-N-CH_3$ ), 32.1 ( $-CH_2-$ ), 25.5 (2-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 273 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 55), 272 ( $\Phi_1$ , 71), 258 ( $\Phi_2$ , 100), 238 ( $\Phi_3$ , 29), 182 ( $\Phi_4$ , 27), 77 ( $\Phi_5$ , 37). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: 273.1033, encontrado: 273.1029.



**5-Alil-6-cloro-2-metil-4-(*p*-tolil)metilamino)pirimidina 18i.** De 0.60 mL (0.60 g, 4.92 mmoles) de la 4,*N*-dimetilanilina **13b**, 1.0 g (4.92 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-metilpirimidina **12b**, 1.12 mL (0.83 g, 6.40 mmoles) de DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.05 g (3.64 mmoles, 74%) de **18i**, como un sólido amarillo. p.f. 35–36 °C (hexano/acetato de etilo).

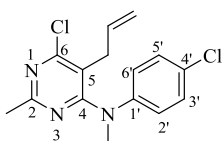
Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.28$  (hexano/acetato de etilo 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1641$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1552 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1507 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1445, 1417, 1382 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 909 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.13$  (da,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.92–6.96 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.42 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.85 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.70 (dq,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.39 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.88 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.57 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.0$  (2-C), 164.2 (4-C), 160.9 (6-C), 144.9 (1'-C), 135.6 (4'-C), 133.3 (-CH=), 130.4 (3'-C, 5'-C), 124.7 (2'-C, 6'-C), 115.8 (=CH<sub>2</sub>), 115.4 (5-C), 42.5 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.0 (-CH<sub>2</sub>-), 25.6 (2-CH<sub>3</sub>), 21.0 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 287 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 67), 286 ( $\Phi_1$ , 63), 272 ( $\Phi_2$ , 100), 252 ( $\Phi_3$ , 32), 182 ( $\Phi_4$ , 29), 91 ( $\Phi_5$ , 34). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ : 287.1189, encontrado: 287.1181.



#### 5-Alil-6-cloro-2-metil-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina

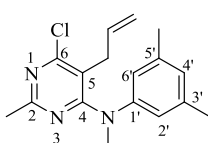
**18j**. De 0.68 g (4.92 mmoles) de la 4-metoxi-*N*-metilanilina **13c**, 1.0 g (4.92 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-metilpirimidina **12b**, 1.12 mL (0.83 g, 6.40 mmoles) de DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.23 g (4.04 mmoles, 82%) de **18j**, como un sólido amarillo. p.f. 33–34 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.14$  (hexano/acetato de etilo 95:5). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1640$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1556 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1520 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1441, 1418, 1380 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1173 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1031 (C-O, st), 908 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.97$ –7.01 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.82–6.87 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 5.39 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.84 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.69 (dq,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.80 (s, 3 H, 4-OMe), 3.36 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.87 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.56 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.8$  (2-C), 164.1 (4-C), 160.9 (6-C), 157.7 (4'-C), 140.5 (1'-C), 133.2 (-CH=), 126.6 (2'-C, 6'-C), 115.7 (=CH<sub>2</sub>), 114.9 (3'-C, 5'-C), 114.7 (5-C), 55.5 (4'-OCH<sub>3</sub>), 42.9 (-N-

CH<sub>3</sub>), 31.9 (–CH<sub>2</sub>–), 25.5 (2–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 303 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 95), 302 (Φ<sub>1</sub>, 40), 288 (Φ<sub>2</sub>, 100), 268 (Φ<sub>3</sub>, 35), 182 (Φ<sub>4</sub>, 19), 121 (36). HRMS (EI–MS): *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O: 303.1138, encontrado: 303.1129.



**5-Alil-6-cloro-4-((4-clorofenil)metilamino)-2-metilpirimidina 18k.**

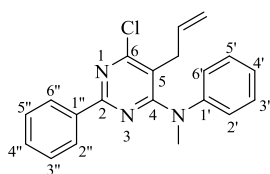
De 0.60 mL (0.70 g, 4.92 mmoles) de la 4-cloro-*N*-metilanilina 13d, 1.0 g (4.92 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-metilpirimidina 12b, 1.12 mL (0.83 g, 6.40 mmoles) de DIPEA, y después de 72 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.50 g (1.63 mmoles, 33%) de 18k, como un sólido amarillo. p.f. 40–42 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3). *R<sub>f</sub>* = 0.21 (hexano/acetato de etilo 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1637 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1551 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1512 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1441, 1415, 1383 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 918 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>–1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.26–7.30 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 6.93–6.96 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 5.45 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz, 1 H, –CH=), 4.88 (dq, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.70 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.39 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.95 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.59 (s, 3 H, 2–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.4 (2–C), 164.2 (4–C), 161.4 (6–C), 146.1 (1'–C), 132.9 (–CH=), 130.5 (4'–C), 129.8 (3'–C, 5'–C), 125.2 (2'–C, 6'–C), 116.4 (5–C), 116.1 (=CH<sub>2</sub>), 42.0 (–N–CH<sub>3</sub>), 32.1 (–CH<sub>2</sub>–), 25.5 (2–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 307 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 62), 306 (Φ<sub>1</sub>, 58), 292 (Φ<sub>2</sub>, 100), 272 (Φ<sub>3</sub>, 33), 182 (Φ<sub>4</sub>, 43), 111 (Φ<sub>5</sub>, 30). HRMS (EI–MS, 20 eV): *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 307.0643, encontrado: 307.0651.



**5-Alil-6-cloro-4-((3,5-dimetilfenil)metilamino)-2-metilpirimidina**

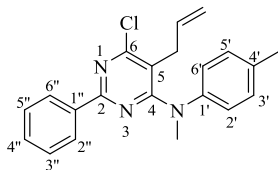
18l. De 0.66 g (4.92 mmoles) de la *N*,3,5-trimetilanilina 13g, 1.0 g (4.92 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-metilpirimidina 12b, 1.12 mL (0.83 g, 6.40 mmoles) de DIPEA, y después de 48 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.83 g (2.76 mmoles, 56%) de 18l, como un sólido amarillo. p.f. 50–51 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3). *R<sub>f</sub>* = 0.32 (hexano/acetato de etilo 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1640 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1549 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1513 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1449, 1415, 1381 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–

N, st), 916 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.81 (s, 1 H, 4'-H), 6.64 (sa, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.41 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, 1 H, -CH=), 4.85 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.68 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.38 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.90 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.57 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6 H, 3'-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.0 (2-C), 164.3 (4-C), 160.9 (6-C), 147.4 (1'-C), 139.5 (3'-C, 5'-C), 133.2 (-CH=), 127.5 (4'-C), 122.5 (2'-C, 6'-C), 115.7 (5-C), 115.6 (=CH<sub>2</sub>), 42.4 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.0 (-CH<sub>2</sub>-), 25.6 (2-CH<sub>3</sub>), 21.3 (3'-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 301 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 64), 300 (Φ<sub>1</sub>, 62), 286 (Φ<sub>2</sub>, 100), 266 (Φ<sub>3</sub>, 40), 182 (Φ<sub>4</sub>, 28), 105 (Φ<sub>5</sub>, 18). HRMS (EI-MS, 20 eV): *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>: 301.1346, encontrado: 301.1346.



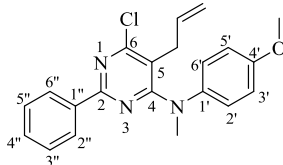
**5-Alil-6-cloro-2-fenil-4-(metilfenilamino)pirimidina 18m.** De

0.40 mL (0.40 g, 5.29 mmoles) de la *N*-metilanilina 13a, 1.0 g (3.77 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-fenilpirimidina 12c, 0.85 mL (0.63 g, 4.90 mmoles) de DIPEA, y después de 48 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.81 g (2.41 mmoles, 64%) de 18m, como un aceite incoloro de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3). *R<sub>f</sub>* = 0.26 (hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR): *v*<sub>max</sub> = 1642 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1551 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1511 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1434, 1377 (C-H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>/C-N, st), 916 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.44–8.47 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.47–7.50 (m, 3 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.33–7.38 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.17–7.23 (m, 1 H, 4'-H), 7.09–7.12 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.46 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1 H, -CH=), 4.88 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.74 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.56 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.96 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.3 (4-C), 161.8 (6-C), 161.4 (2-C), 147.6 (1'-C), 136.8 (1''-C), 133.1 (-CH=), 130.8 (4''-C), 129.8 (3'-C, 5'-C), 128.4 (3''-C, 5''-C), 128.2 (2''-C, 6''-C), 125.7 (4'-C), 124.8 (2'-C, 6'-C), 116.8 (5-C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 42.5 (-N-CH<sub>3</sub>), 32.3 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 335 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 64), 334 (Φ<sub>1</sub>, 60), 320 (Φ<sub>2</sub>, 100), 300 (Φ<sub>3</sub>, 32), 244 (Φ<sub>4</sub>, 30), 77 (Φ<sub>5</sub>, 44). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>: 335.1189, encontrado: 335.1195.



**5-Alil-6-cloro-2-fenil-4-((*p*-tolil)metilamino)pirimidina 18n.**

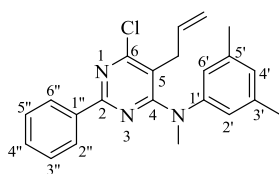
De 0.48 mL (0.45 g, 3.77 mmoles) de la 4,*N*-dimetilanilina 13b, 1.0 g (3.77 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-fenilpirimidina 12c, 0.85 mL (0.63 g, 4.90 mmoles) de DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.96 g (2.75 mmoles, 73%) de 18n, como un sólido amarillo. p.f. 90–91 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.26$  (hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1640$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1547 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1502 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1432, 1379 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 922 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.43\text{--}8.47$  (m, 2 H, 2''–H, 6''–H), 7.45–7.49 (m, 3 H, 3''–H, 4''–H, 5''–H), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 3'–H, 5'–H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2'–H, 6'–H), 5.47 (ddt,  $J = 17.0, 10.0, 6.0$  Hz, 1 H, –CH=), 4.88 (dq,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.75 (dq,  $J = 17.0, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.53 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.95 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.36 (s, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.2$  (4–C), 161.7 (6–C), 161.2 (2–C), 145.0 (1'–C), 136.9 (1''–C), 135.8 (4'–C), 133.2 (–CH=), 130.8 (4''–C), 130.4 (3'–C, 5'–C), 128.4 (3''–C, 5''–C), 128.2 (2''–C, 6''–C), 125.0 (2'–C, 6'–C), 116.2 (5–C), 115.9 (=CH<sub>2</sub>), 42.7 (–N–CH<sub>3</sub>), 32.3 (–CH<sub>2</sub>–), 21.0 (4'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 349 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 82), 348 (Φ<sub>1</sub>, 56), 334 (Φ<sub>2</sub>, 100), 314 (Φ<sub>3</sub>, 35), 244 (Φ<sub>4</sub>, 22), 91 (Φ<sub>5</sub>, 27). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>: 349.1346, encontrado: 349.1337.



**5-Alil-6-cloro-2-fenil-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 18o.**

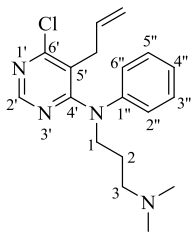
De 0.52 g (3.77 mmoles) de la 4-metoxi-*N*-metilanilina 13c, 1.0 g (3.77 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-fenilpirimidina 12c, 0.85 mL (0.63 g, 4.90 mmoles) de DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.09 g (2.98 mmoles, 79%) de 18o, como un aceite amarillo viscoso. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.19$  (hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1640$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1548 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1502 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1434, 1384 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 1172 (C–O<sub>arom</sub>, st), 1033 (C–O, st), 921 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.43–8.47 (m, 2 H, 2''–H, 6''–H), 7.45–7.49 (m, 3 H, 3''–H, 4''–H, 5''–H), 7.04–7.08 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 6.86–6.90 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 5.45 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 5.8 Hz, 1 H, –CH=), 4.88 (dq,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.75 (dq,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 3.82 (s, 3 H, 4–OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.95 (dt,  $J$  = 5.8, 1.6 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.2 (4–C), 161.7 (6–C), 161.1 (2–C), 157.8 (4'–C), 140.6 (1'–C), 136.9 (1''–C), 133.2 (–CH=), 130.7 (4''–C), 128.4 (3''–C, 5''–C), 128.2 (2''–C, 6''–C), 126.8 (2'–C, 6'–C), 115.8 (=CH<sub>2</sub>), 115.6 (5–C), 115.0 (3'–C, 5'–C), 55.5 (4'–OCH<sub>3</sub>), 43.1 (–N–CH<sub>3</sub>), 32.2 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 365 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 364 ( $\Phi_1$ , 34), 350 ( $\Phi_2$ , 89), 330 ( $\Phi_3$ , 42), 244 ( $\Phi_4$ , 18), 210 (13), 121 (16). HRMS (EI–MS, 20 eV):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O: 365.1295, encontrado: 365.1295.

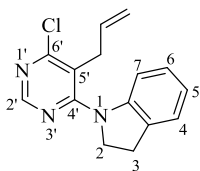


**5-Alil-6-cloro-4-((3,5-dimetilfenil)metilamino)-2-fenilpirimidina 18p.** De 0.51 g (3.77 mmoles) de la *N*,3,5-trimetilanilina 13g, 1.0 g (3.77 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloro-2-fenilpirimidina 12c, 0.85 mL (0.63 g, 4.90 mmoles) de DIPEA, y después de 48 horas de

calentamiento, se obtuvieron 0.84 g (2.30 mmoles, 61%) de 18p, como un aceite amarillo viscoso. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f$  = 0.47 (hexano/acetato de etilo 97:3). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1638 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1544 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1508 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1452, 1381 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 915 (=C–H<sub>alilo</sub>, st) cm<sup>–1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.44–8.46 (m, 2 H, 2''–H, 6''–H), 7.46–7.48 (m, 3 H, 3''–H, 4''–H, 5''–H), 6.84 (sa, 1 H, 4'–H), 6.72 (sa, 2 H, 2'–H, 6'–H), 5.46 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.0, 6.0 Hz, 1 H, –CH=), 4.89 (dq,  $J$  = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.73 (dq,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.53 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.98 (dt,  $J$  = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.29 (s, 6 H, 3'–CH<sub>3</sub>, 5'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.3 (4–C), 161.7 (6–C), 161.3 (2–C), 147.5 (1'–C), 139.5 (3'–C, 5'–C), 136.9 (1''–C), 133.1 (–CH=), 130.7 (4''–C), 128.4 (3''–C, 5''–C), 128.2 (2''–C, 6''–C), 127.6 (4'–C), 122.8 (2'–C, 6'–C), 116.5 (5–C), 115.6 (=CH<sub>2</sub>), 42.6 (–N–CH<sub>3</sub>), 32.2 (–CH<sub>2</sub>–), 21.3 (3'–CH<sub>3</sub>, 5'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 363 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 79), 362 ( $\Phi_1$ , 64), 348 ( $\Phi_2$ , 100), 328 ( $\Phi_3$ , 43), 244 ( $\Phi_4$ , 23), 105 ( $\Phi_5$ , 10). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>: 363.1502, encontrado: 363.1494.

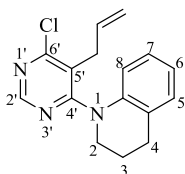


***N*<sup>1</sup>-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-dimetil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina **18q**.** De 0.94 g (5.29 mmoles) de la *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>3</sup>-fenilpropano-1,3-diamina **14**, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a**, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 72 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.53 g (1.59 mmoles, 30%) de **18q**, como un aceite incoloro de baja viscosidad. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con metanol.  $R_f = 0.28$  (metanol). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1638$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1548 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1515 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1461, 1362 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 917 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.46$  (s, 1 H, 2'-H), 7.29–7.34 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.15–7.19 (m, 1 H, 4''-H), 7.01–7.05 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 5.39 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.85 (dq,  $J = 10.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.67 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.91–3.95 (m, 2 H, 1-CH<sub>2</sub>-), 2.86 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>-), 2.19 (s, 6 H, 3-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.77–1.85 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.6$  (4-C), 161.4 (6-C), 155.3 (2'-C), 146.1 (1''-C), 132.8 (-CH=), 129.8 (3''-C, 5''-C), 125.9 (4''-C), 122.2 (2''-C, 6''-C), 119.1 (5'-C), 116.1 (=CH<sub>2</sub>), 57.0 (3-CH<sub>2</sub>-), 52.5 (1-CH<sub>2</sub>-), 45.3 (3-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.2 (-CH<sub>2</sub>-), 25.5 (2-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 330 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <1), 285 ( $\Phi_1$ , 21), 272 ( $\Phi_2$ , 26), 259 ( $\Phi_3$ , 48), 244 ( $\Phi_4$ , 32), 85 ( $\Phi_5$ , 24), 58 ( $\Phi_6$ , 100). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>: 330.1611, encontrado: 330.1615.

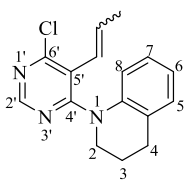


**1-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)indolina **18r**.** De 0.59 mL (0.63 g, 5.29 mmoles) de la indolina **15**, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a**, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 24 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.22 g (4.50 mmoles, 85%) de **18r**, como un sólido blanco. p.f. 68–69 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.25$  (hexano/acetato de etilo 91:9). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1640$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1550 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1515 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1424 (CH<sub>2</sub>, sc), 915 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop), 752 (C-H<sub>benzeno</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.49$  (s, 1 H, 2'-H), 7.22–7.24 (m, 1 H, 4-H),

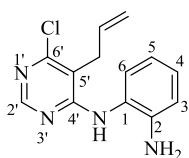
7.12–7.17 (m, 1 H, 6–H), 7.05 (dd,  $J = 8.0, 0.4$  Hz, 1 H, 7–H), 6.94 (td,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1 H, 5–H), 5.86 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 5.7$  Hz, 1 H, –CH=), 5.09 (dq,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.95 (dq,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 4.13 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 2–CH<sub>2</sub>–), 3.54 (dt,  $J = 5.7, 1.7$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 3.13 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 3–CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.2$  (6'–C), 162.0 (4'–C), 155.4 (2'–C), 144.5 (7a–C), 133.5 (–CH=), 132.1 (3a–C), 126.6 (6–C), 125.0 (4–C), 122.3 (5–C), 119.0 (5'–C), 116.9 (=CH<sub>2</sub>), 113.9 (7–C), 53.3 (2–C), 32.9 (–CH<sub>2</sub>–), 29.1 (3–C) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 271 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 91), 270 ( $\Phi_1$ , 70), 256 ( $\Phi_2$ , 100), 242 ( $\Phi_3$ , 57), 236 ( $\Phi_4$ , 7), 118 ( $\Phi_5$ , 70). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>: 271.0876, encontrado: 271.0866.



**1-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 18s.** De 0.66 mL (0.70 g, 5.29 mmoles) de la tetrahidroquinolina 16, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 60 minutos de calentamiento por microondas a 170 °C, se obtuvieron 0.60 g (2.12 mmoles, 40%) de 18s, como un aceite marrón viscoso. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.28$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1637$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1542 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1515 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1422 (CH<sub>2</sub>, sc), 916 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop), 752 (C–H<sub>benceno</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.59$  (s, 1 H, 2'–H), 7.13–7.16 (m, 1 H, 5–H), 7.01–7.05 (m, 1 H, 7–H), 6.95 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1 H, 6–H), 6.58 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1 H, 8–H), 5.64 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 6.1$  Hz, 1 H, –CH=), 4.96 (dq,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.76 (dq,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.78–3.81 (m, 2 H, 2–CH<sub>2</sub>–), 3.29 (dt,  $J = 6.1, 1.6$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.83 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, 4–CH<sub>2</sub>–), 2.00–2.07 (m, 2 H, 3–CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.3$  (4'–C), 162.1 (6'–C), 156.4 (2'–C), 141.4 (8a–C), 133.5 (–CH=), 129.7 (5–C), 128.8 (4a–C), 126.6 (7–C), 122.9 (6–C, 5'–C), 118.3 (8–C), 117.0 (=CH<sub>2</sub>), 48.6 (2–C), 33.3 (–CH<sub>2</sub>–), 27.1 (4–C), 23.7 (3–C) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 285 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 77), 284 ( $\Phi_1$ , 100), 270 ( $\Phi_2$ , 65), 256 ( $\Phi_3$ , 37), 250 ( $\Phi_4$ , 6), 132 ( $\Phi_5$ , 41). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: 285.1033, encontrado: 285.1022.

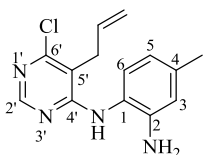


**(E)-1-(6-Cloro-5-(prop-1-en-1-il)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 18s'**. En estas condiciones de reacción también se obtuvieron 0.39 g (1.38 mmoles, 26%) de 18s', como un sólido beige. p.f. 62–64 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 90:10).  $R_f = 0.33$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1655$  (C=C<sub>propenilo</sub>, st), 1540 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1509 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1419 (CH<sub>2</sub>, sc), 938 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop), 751 (C-H<sub>benceno</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.47$  (s, 1 H, 2'-H), 7.11 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1 H, 5-H), 7.04 (ddd,  $J = 8.1, 7.4, 1.6$  Hz, 1 H, 7-H), 6.95 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1 H, 6-H), 6.68 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1 H, 8-H), 5.90–5.95 (m, 1 H, -CH=), 5.72 (dq,  $J = 16.1, 6.6$  Hz, 1 H, =CH-), 3.82–3.85 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>-), 2.77 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 4-CH<sub>2</sub>-), 1.99–2.05 (m, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>-), 1.52 (td,  $J = 6.6, 1.7$  Hz, 3 H, -CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.7$  (4'-C), 159.9 (6'-C), 155.4 (2'-C), 140.6 (8a-C), 132.1 (-CH=), 129.8 (4a-C), 129.1 (5-C), 126.3 (7-C), 123.5 (6-C), 123.2 (=CH-), 120.4 (8-C), 119.6 (5'-C), 48.2 (2-C), 27.1 (4-C), 24.0 (3-C), 18.9 (-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 285 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 78), 284 (78), 272, (32), 270 (100), 256 (62), 132 (21). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: 285.1033, encontrado: 285.1030.



**N<sup>1</sup>-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diamina 18t**. De 0.57 g (5.29 mmoles) de la 1,2-fenilendiamina 16a, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 12a, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 36 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.01 g (3.86 mmoles, 73%) de 18t, como un sólido blanco. p.f. 121–122 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 60:40 hasta 50:50).  $R_f = 0.29$  (hexano/acetato de etilo 60:40). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3284$  (N-H/NH<sub>2</sub>, st, b), 1620 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1550 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1500 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1453, 1407, 1374 (C-N, st), 930 (=C-H<sub>alilo</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.35$  (s, 1 H, 2'-H), 7.26 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1 H, 3-H), 7.10 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (td,  $J =$

8.0, 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.83 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1 H, 6-H), 6.47 (sa, 1 H, 1-NH-), 5.95 (ddt,  $J = 16.0, 10.2, 5.9$  Hz, 1 H, -CH=), 5.23-5.32 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.68 (sa, 2 H, 2-NH<sub>2</sub>), 3.59 (dt,  $J = 5.9, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.7$  (4'-C), 158.9 (6'-C), 156.5 (2'-C), 141.4 (1-C), 132.3 (-CH=), 127.6 (5-C), 126.2 (3-C), 124.7 (2-C), 119.6 (4-C), 117.9 (=CH<sub>2</sub>), 117.6 (6-C), 112.7 (5'-C), 31.7 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 260 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 69), 259 ( $\Phi_1$ , 42), 245 ( $\Phi_2$ , 100), 225 ( $\Phi_3$ , 29), 196 (45), 93 ( $\Phi_4$ , 28). HRMS (EI-MS, 20 eV):  $m/z$  calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>: 260.0829, encontrado: 260.0830.



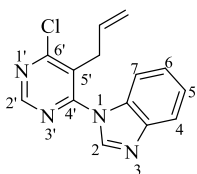
***N*<sup>1</sup>-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-4-metilbenceno-1,2-diamina **18u**.**

De 0.775 g (6.34 mmoles) de la 4-metilbenceno-1,2-diamina **16b**, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a**, 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA, y después de 36 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.15 g (4.18 mmoles, 79%) de **18u**, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub> (274.75 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 162-163 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 60:40 hasta 50:50).  $R_f = 0.43$  (hexano/acetato de etilo 57:43). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3279$  (N-H/NH<sub>2</sub>, st, b), 1633 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1550 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1470, 1407, 1511 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1369 (C-N, st), 923 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.34$  (s, 1 H, 2'-H), 7.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 6-H), 6.65 (s, 1 H, 3-H), 6.63 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1 H, 5-H), 6.36 (sa, 1 H, 1-NH-), 5.95 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.4$  Hz, 1 H, -CH=), 5.29 (dq,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 5.24 (dq,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.64 (sa, 2 H, 2-NH<sub>2</sub>), 3.58 (dt,  $J = 6.4, 1.4$  Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.27 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.0$  (4'-C), 158.8 (6'-C), 156.6 (2'-C), 141.7 (2-C), 137.9 (4-C), 132.4 (-CH=), 126.6 (6-C), 121.8 (1-C), 120.3 (5-C), 118.0 (3-C), 117.9 (=CH<sub>2</sub>), 112.5 (5'-C), 31.6 (-CH<sub>2</sub>-), 21.2 (4-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 274 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 82), 273 ( $\Phi_1$ , 36), 259 ( $\Phi_2$ , 100), 239 ( $\Phi_3$ , 23), 210 (47), 107 ( $\Phi_4$ , 60), 77 (45). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 275.1058, encontrado: 275.1059.

## 6.16. PREPARACIÓN DE LOS 1-(5-ALIL-6-CLOROPIRIMIDIN-4-IL)-1H-BENZO[d]IMIDAZOLES **19a-c**

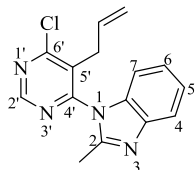
### Metodología general<sup>201</sup>

A una disolución de la correspondiente *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diamina **18u,v** (1.0 mmol) en metanol (10 mL), se adicionaron 10.0 mmoles del respectivo ortoéster (ortoformiato de trimetilo y/o ortoacetato de trimetilo) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (APTS.H<sub>2</sub>O) en cantidad catalítica (0.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que el producto de partida se consumió. Una vez terminada la reacción, se retiró el calentamiento, y cuando ésta alcanzó la temperatura del ambiente se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El crudo se filtró a través de sílica gel, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo remanente se purificó por cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria sílica gel y como eluente, mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (75:25 hasta 50:50).



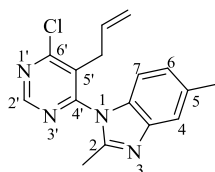
**1-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol **19a**.** De 1.0 g (3.84 mmoles) de la *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benceno-1,2-diamina **18u**, 4.20 mL (4.07 g, 38.35 mmoles) de ortoformiato de trimetilo, 0.073 g (0.39 mmoles) de APTS.H<sub>2</sub>O en 38 mL de metanol, y después de 36 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.90 g (3.34 mmoles, 87%) de **19a**, como un sólido blanco. p.f. 65–66 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.18 (hexano/acetato de etilo 75:25). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1632 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1534 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1451, 1432, 910 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.95 (s, 1 H, 2'-H), 8.28 (s, 1 H, 2-H), 7.84–7.89 (m, 1 H, 7-H), 7.68–7.72 (m, 1 H, 4-H), 7.36–7.41 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 6.01 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 5.2 Hz, 1 H, -CH=), 5.28 (da, *J* = 10.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.95 (da, *J* = 17.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.58–3.60 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.9 (4'-

C), 156.8 (2'-C), 156.7 (6'-C), 143.7 (7a-C), 141.6 (2-C), 132.8 (3a-C), 132.5 (-CH=), 124.8 (5-C), 124.5 (5'-C), 124.1 (6-C), 120.8 (7-C), 118.5 (=CH<sub>2</sub>), 112.6 (4-C), 32.7 (-CH<sub>2</sub>-) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 270 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 269 (Φ<sub>1</sub>, 81), 255 (Φ<sub>2</sub>, 90), 235 (Φ<sub>3</sub>, 26). HRMS (EI-MS, 20 eV):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>: 270.0672, encontrado: 270.0675.



**1-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol 19b.**

De 1.0 g (3.84 mmoles) de la *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)benzeno-1,2-diamina 18u, 7.01 mL (6.22 g, 38.35 mmoles) de ortoacetato de trimetilo, 0.073 g (0.38 mmoles) de APTS.H<sub>2</sub>O en 38 mL de metanol, y después de 36 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.79 g (2.76 mmoles, 72%) de 19b, como un sólido blanco. p.f. 87-88 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.14 (hexano/acetato de etilo 75:25). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1635 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1526 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1457, 1433, 937 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.98 (s, 1 H, 2'-H), 7.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.31 (td,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.24 (td,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.57 (dddd,  $J$  = 17.0, 10.1, 7.2, 5.6 Hz, 1 H, -CH=), 4.93 (dd,  $J$  = 10.1, 1.1 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.59 (dda,  $J$  = 17.0, 1.1 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.50 (ddt,  $J$  = 15.2, 5.6, 1.6 Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 3.28 (dd,  $J$  = 15.2, 7.2 Hz, 1 H, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 2.47 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.2 (4'-C), 157.2 (2'-C), 156.8 (6'-C), 151.0 (2-C), 142.7 (3a-C), 134.5 (7a-C), 131.0 (-CH=), 130.1 (5'-C), 123.4 (5-C), 123.3 (6-C), 119.8 (4-C), 118.4 (=CH<sub>2</sub>), 109.5 (7-C), 32.2 (-CH<sub>2</sub>-), 14.6 (2-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 284 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 283 (Φ<sub>1</sub>, 94), 269 (Φ<sub>2</sub>, 91), 255 (Φ<sub>4</sub>, 45). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>: 284.0829, encontrado: 284.0822.



**1-(5-Alil-6-cloropirimidin-4-il)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol 19c.**

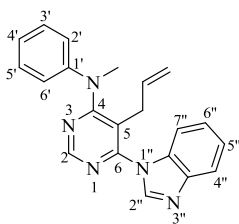
De 1.0 g (3.64 mmoles) de la *N*<sup>1</sup>-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-4-metilbenzeno-1,2-diamina 18v, 0.40 mL (0.36 g, 36.40 mmoles) de ortoformiato de trimetilo, 0.069 g (0.36 mmoles) de APTS.H<sub>2</sub>O en 36 mL de metanol, y después de 36 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.91 g (3.20 mmoles, 88%) de 19c, como un aceite amarillo de baja viscosidad.  $R_f$  = 0.30 (hexano/acetato de etilo

75:25). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1639 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1531 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1433, 933 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.93 (s, 1 H, 2'-H), 8.25 (s, 1 H, 2-H), 7.64 (sa, 1 H, 4-H), 7.60 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.21 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.02 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.3, 5.2 Hz, 1 H, -CH=), 5.28 (da,  $J$  = 10.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.96 (da,  $J$  = 17.2 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.59 (da,  $J$  = 5.2 Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>), 2.50 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.9 (6'-C), 156.7 (2'-C, 4'-C), 144.0 (3a-C), 141.6 (2-C), 134.0 (5-C), 132.5 (-CH=), 130.8 (7a-C), 126.2 (6-C), 124.2 (5-C), 120.5 (4-C), 118.5 (=CH<sub>2</sub>), 112.2 (7-C), 32.7 (-CH<sub>2-</sub>), 21.5 (5-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 284 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 283 ( $\Phi_1$ , 70), 269 ( $\Phi_2$ , 85), 249 ( $\Phi_3$ , 18). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 285.0902, encontrado: 285.0900.

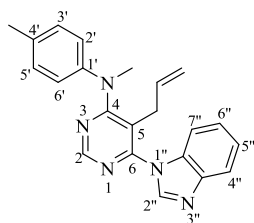
## 6.17. PREPARACIÓN DE LAS 5-ALIL-6-(1H-BENZO[d]IMIDAZOL-1-IL)-N-METIL-N-FENIL(ARIL)PIRIMIDIN-4-AMINAS 20a-j

### Metodología general

A una disolución del correspondiente 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol 19a-c (1.0 mmol) en 5 mL de etanol, se adicionó la respectiva N-metilanilina 13a-c y 13g (3.0-5.0 mmoles) y DIPEA (3.0-5.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un tubo sellado de un sintetizador en paralelo (control por CCF). Cuando se comprobó que el producto de partida se había consumido, se evaporó el disolvente a presión reducida y los residuos orgánicos que quedaron se purificaron por cromatografía flash, empleando sílica gel como fase estacionaria y como eluente, mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (50:50 hasta 30:70); para aquellas reacciones en las que se formaron precipitados, éstos se filtraron y luego se lavaron con suficiente etanol para eliminar el exceso de la DIPEA y la anilina empleados.

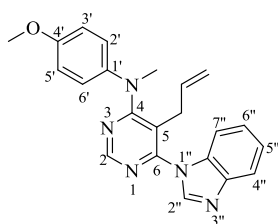


**5-Alil-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-4-(metilfenilamino)pirimidina 20a.** De 1.20 mL (1.19 g, 11.08 mmoles) de la *N*-metilanilina 13a, 1.0 g (3.69 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol 19a, 1.93 mL (1.43 g, 11.08 mmoles) de DIPEA, y después de 96 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.95 g (2.77 mmoles, 75%) de 20a, C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub> (341.42 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 177–178 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.29 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1638 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1561 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1526 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1453, 1399 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 914 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.73 (s, 1 H, 2–H), 8.16 (s, 1 H, 2''–H), 7.80–7.84 (m, 1 H, 4''–H), 7.41–7.46 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 7.29–7.31 (m, 2 H, 5''–H, 6''–H), 7.25–7.28 (m, 1 H, 4'–H), 7.19–7.21 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.15–7.17 (m, 1 H, 7''–H), 5.22 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.0 Hz, 1 H, –CH=), 4.65 (dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.30 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.59 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.59 (dt, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.3 (4–C), 156.3 (2–C), 154.7 (6–C), 147.0 (1'–C), 143.7 (3a''–C), 142.4 (2''–C), 133.3 (–CH=), 132.9 (7a''–C), 129.9 (3'–C, 5'–C), 126.2 (4'–C), 124.4 (2'–C, 6'–C), 123.9 (6''–C), 123.1 (5''–C), 120.8 (4''–C), 113.7 (5–C), 116.2 (=CH<sub>2</sub>), 111.1 (7''–C), 41.9 (–N–CH<sub>3</sub>), 31.7 (–CH<sub>2</sub>–) ppm. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 341 (M<sup>+</sup>, 80), 340 (Φ<sub>1</sub>, 100), 326 (Φ<sub>2</sub>, 69), 250 (Φ<sub>4</sub>, 20), 224 (Φ<sub>3</sub>, 30), 77 (Φ<sub>5</sub>, 31). HRMS (EI–MS): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>:341.1640, encontrado:341.1634.



**5-Alil-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-4-(p-tolil)metilamino)pirimidina 20b.** De 1.40 mL (1.34 g, 11.08 mmoles) de la 4,*N*-dimetilanilina 13b, 1.0 g (3.69 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol 19a, 1.93 mL (1.43 g, 11.08 mmoles) de DIPEA, y después de 96 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.96 g (2.70 mmoles, 73%) de 20b, como un sólido blanco. p.f. 87–88 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.20 (hexano/acetato de etilo 75:25). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1633 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1533 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1452, 1383 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 911 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.71 (s, 1 H, 2–H), 8.15 (s, 1 H, 2''–H), 7.81–7.85 (m, 1 H, 4''–H), 7.29–7.33 (m, 2 H, 5''–H, 6''–H), 7.23 (da, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 3'–

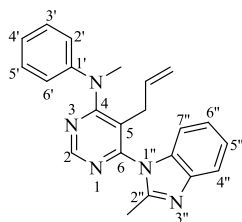
H, 5'-H), 7.15–7.20 (m, 1 H, 7''-H), 7.08–7.11 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 5.24 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 6.0$  Hz, 1 H, -CH=), 4.65 (dq,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.32 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.56 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.59 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>), 2.39 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.2$  (4-C), 156.2 (2-C), 154.6 (6-C), 144.4 (1'-C), 143.7 (3a''-C), 142.5 (2''-C), 136.2 (4'-C), 133.4 (-CH=), 133.0 (7a''-C), 130.5 (3'-C, 5'-C), 124.4 (2'-C, 6'-C), 123.9 (6''-C), 123.1 (5''-C), 120.7 (4''-C), 116.1 (=CH<sub>2</sub>), 113.4 (5-C), 111.2 (7''-C), 42.0 (-N-CH<sub>3</sub>), 31.6 (-CH<sub>2-</sub>), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355 (M<sup>+</sup>, 100), 354 ( $\Phi_1$ , 96), 340 ( $\Phi_2$ , 80), 250 ( $\Phi_4$ , 24), 238 ( $\Phi_3$ , 24), 91 ( $\Phi_5$ , 32). HRMS (EI-MS, 20 eV):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: 355.1797, encontrado: 355.1801.



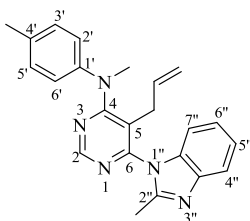
**5-Alil-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-4-((4-metoxifenil)metil-amino)pirimidina 20c.** De 1.52 g (11.08 mmoles) de la 4-metoxi-N-metil-anilina 13c, 1.0 g (3.69 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol 19a, 1.93 mL (1.43 g, 11.08 mmoles) de DIPEA, y después de 36 horas de calentamiento,

se obtuvieron 1.20 g (3.25 mmoles, 88%) de 20c, como un sólido blanco. p.f. 183–184 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.24$  (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1634$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1561 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1526 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1447, 1365 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1245 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1041 (C-O, st), 921 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.68$  (s, 1 H, 2-H), 8.14 (s, 1 H, 2''-H), 7.80–7.84 (m, 1 H, 4''-H), 7.27–7.32 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H), 7.15–7.17 (m, 1 H, 7''-H), 7.12–7.15 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.93–6.96 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 5.25 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 5.9$  Hz, 1 H, -CH=), 4.67 (dd,  $J = 10.1, 1.1$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.34 (dda,  $J = 17.1, 1.1$  Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.85 (s, 3 H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.58 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H, -CH<sub>2-</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.2$  (4-C), 157.9 (4'-C), 156.1 (2-C), 154.6 (6-C), 143.7 (3a''-C), 142.5 (2''-C), 139.9 (1'-C), 133.5 (-CH=), 133.0 (7a''-C), 126.0 (2'-C, 6'-C), 123.9 (6''-C), 123.0 (5''-C), 120.7 (4''-C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 115.0 (3'-C, 5'-C), 112.9 (5-C), 111.1 (7''-C), 55.6 (4'-OCH<sub>3</sub>), 42.3 (-N-CH<sub>3</sub>), 31.4 (-CH<sub>2-</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 100),

370 ( $\Phi_1$ , 57), 356 ( $\Phi_2$ , 68), 250 ( $\Phi_4$ , 10), 254 ( $\Phi_3$ , 13). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{21}N_5O$ : 371.1746, encontrado: 371.1740.

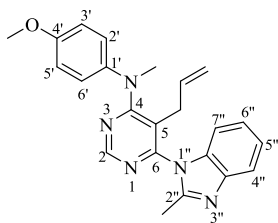


**5-Alil-6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(metilfenilamino)pirimidina 20d.** De 1.90 mL (1.88 g, 17.56 mmoles) de la *N*-metilanilina **13a**, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol **19b**, 3.06 mL (2.27 g, 17.56 mmoles) de DIPEA, y después de 96 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.90 g (2.53 mmoles, 72%) de **20d**, como un sólido beige. p.f. 66–67 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.23 (hexano/acetato de etilo 33:67). IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1632 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1561 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1526 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1453, 1382 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 924 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop)  $cm^{-1}$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.77 (s, 1 H, 2–H), 7.69 (da,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 4''–H), 7.40–7.44 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 7.16–7.25 (m, 5 H, 5''–H, 6''–H, 2'–H, 4'–H, 6'–H), 6.87 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 7''–H), 5.17 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.2, 6.2 Hz, 1 H, –CH=), 4.62 (dq,  $J$  = 10.2, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.20 (dq,  $J$  = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.59 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3 H, 2''–CH<sub>3</sub>), 2.33–2.45 (m, 2 H, –CH<sub>2</sub>–) ppm. RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 165.2 (4–C), 156.5 (2–C), 155.2 (6–C), 151.5 (2''–C), 147.0 (1'–C), 142.6 (3a''–C), 134.7 (7a''–C), 133.0 (–CH=), 129.9 (3'–C, 5'–C), 126.3 (4'–C), 124.5 (2'–C, 6'–C), 122.8 (6''–C), 122.6 (5''–C), 119.4 (4''–C), 117.2 (5–C), 116.1 (=CH<sub>2</sub>), 109.7 (7''–C), 42.0 (–N–CH<sub>3</sub>), 31.3 (–CH<sub>2</sub>–), 14.7 (2''–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355 ( $M^+$ , 89), 354 ( $\Phi_1$ , 90), 340 ( $\Phi_2$ , 100), , 264 ( $\Phi_4$ , 26), 224 ( $\Phi_3$ , 23), 77 ( $\Phi_5$ , 32). HRMS (EI-MS, 20 eV):  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{21}N_5$ : 355.1797, encontrado: 355.1789.



**5-Alil-6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((*p*-tolil)metilamino)pirimidina 20e.** De 1.78 mL (1.70 g, 14.05 mmoles) de la 4,*N*-dimetilanilina **13b**, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol **19b**, 2.45 mL (1.82 g, 14.05 mmoles) de DIPEA, y después de 60 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.75 g (2.04 mmoles, 58%) de **20e**, como un sólido blanco. p.f. 138–139 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.21 (hexano/acetato de etilo 33:67). IR (ATR):

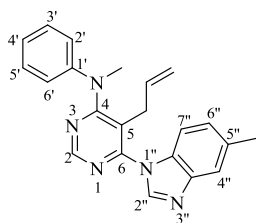
$\nu_{\max}$  = 1641 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1562 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1525 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1440, 1382 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 926 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.74 (s, 1 H, 2-H), 7.69 (dd,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 1 H, 4''-H), 7.17–7.25 (m, 4 H, 5''-H, 6''-H, 3'-H, 5'-H), 7.06–7.08 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.87–6.89 (m, 1 H, 7''-H), 5.19 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 5.6 Hz, 1 H, -CH=), 4.63 (dq,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(H-*cis*)), 4.22 (dq,  $J$  = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(H-*trans*)), 3.55 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3 H, 2''-CH<sub>3</sub>), 2.40 (dt,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.36 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.1 (4-C), 156.4 (2-C), 155.1 (6-C), 151.5 (2''-C), 144.3 (1'-C), 142.6 (3a''-C), 136.4 (4'-C), 134.7 (7a''-C), 133.2 (-CH=), 130.5 (3'-C, 5'-C), 124.5 (2'-C, 6'-C), 122.8 (6''-C), 122.6 (5''-C), 119.4 (4''-C), 116.9 (5-C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 109.7 (7''-C), 42.2 (-N-CH<sub>3</sub>), 31.2 (-CH<sub>2</sub>-), 21.1 (4'-CH<sub>3</sub>), 14.7 (2''-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 369 (M<sup>+</sup>, 97), 368 ( $\Phi_1$ , 77), 354 ( $\Phi_2$ , 100), 264 ( $\Phi_4$ , 23), 238 ( $\Phi_3$ , 19), 91 ( $\Phi_5$ , 25). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>: 369.1953, encontrado: 369.1948.



**5-Alil-6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 20f.** De 1.93 g (14.05 mmoles) de la *N*-metil-4-metoxianilina 13c, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol 19b, 2.45 mL (1.82 g, 14.05 mmoles) de DIPEA, y después de 42 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.02 g (2.63 mmoles, 75%) de 20f, como un sólido blanco. p.f. 183–184 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.13 (hexano/acetato de etilo 33:67). IR (ATR):

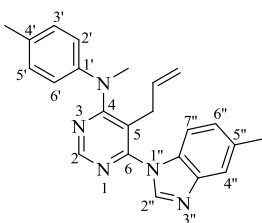
$\nu_{\max}$  = 1641 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1566 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1524 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1441, 1382 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1246 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1029 (C-O, st), 921 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.72 (s, 1 H, 2-H), 7.67–7.70 (m, 1 H, 4''-H), 7.22 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 5''-H), 7.17 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 6''-H), 7.10–7.14 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.91–6.95 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.85–6.87 (m, 1 H, 7''-H), 5.20 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.1, 6.5 Hz, 1 H, -CH=), 4.64 (dq,  $J$  = 10.1, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(H-*cis*)), 4.23 (dq,  $J$  = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(H-*trans*)), 3.82 (s, 3 H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3 H, 2''-CH<sub>3</sub>), 2.32–2.43 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.1 (4-C), 157.9 (4'-C), 156.3 (2-C), 155.0 (6-C), 151.5 (2''-C), 142.6 (3a''-C), 139.8 (1'-C), 134.7 (7a''-C), 133.2 (-CH=),

126.3 (2'-C, 6'-C), 122.8 (6''-C), 122.6 (5''-C), 119.4 (4''-C), 116.4 (5-C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 115.0 (3'-C, 5'-C), 109.7 (7''-C), 55.6 (4'-OCH<sub>3</sub>), 42.5 (-N-CH<sub>3</sub>), 31.0 (-CH<sub>2</sub>-), 14.7 (2''-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 385 (M<sup>+</sup>, 100), 384 (Φ<sub>1</sub>, 46), 370 (Φ<sub>2</sub>, 81), 264 (Φ<sub>4</sub>, 13), 254 (Φ<sub>3</sub>, 8). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O: 385.1903, encontrado: 385.1896.

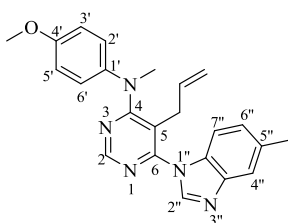


**5-Alil-6-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(metilfenilamino)pirimidina 20g.** De 1.14 mL (1.13 g, 10.54 mmoles) de la *N*-metilanilina 13a, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol 19c, 1.84 mL (1.36 g, 10.54 mmoles) de DIPEA, y después de 175 horas de agitación, se obtuvieron

1.09 g (3.06 mmoles, 87%) de 20g, como un sólido blanco. p.f. 189–190 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.45 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1639 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1561 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1529 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1446, 1364 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 933 (=C-H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.71 (s, 1 H, 2-H), 8.12 (s, 1 H, 2''-H), 7.60 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1 H, 4''-H), 7.41–7.45 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.26 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 4'-H), 7.19 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.12 (dd,  $J$  = 8.2, 0.6 Hz, 1 H, 6''-H), 7.03 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 7''-H), 5.17–5.26 (m, 1 H, -CH=), 4.65 (dq,  $J$  = 10.1, 1.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.32 (dq,  $J$  = 17.1, 1.3 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.58 (s, 3 H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.59 (dt,  $J$  = 6.0, 1.4 Hz, 2 H, -CH<sub>2</sub>-), 2.47 (s, 3 H, 5''-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.3 (4-C), 156.2 (2-C), 154.8 (6-C), 147.0 (1'-C), 144.0 (3a''-C), 142.4 (2''-C), 133.4 (-CH=), 132.9 (5''-C), 131.0 (7a''-C), 129.9 (3'-C, 5'-C), 126.1 (4'-C), 125.4 (6''-C), 124.3 (2'-C, 6'-C), 120.5 (4''-C), 116.2 (=CH<sub>2</sub>), 113.5 (5-C), 110.6 (7''-C), 41.8 (-N-CH<sub>3</sub>), 31.7 (-CH<sub>2</sub>-), 21.5 (5''-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355 (M<sup>+</sup>, 77), 354 (Φ<sub>1</sub>, 100), 340 (Φ<sub>2</sub>, 64), 264 (Φ<sub>4</sub>, 14), 224 (Φ<sub>3</sub>, 11), 77 (Φ<sub>5</sub>, 23). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 356.1870, encontrado: 356.1869.

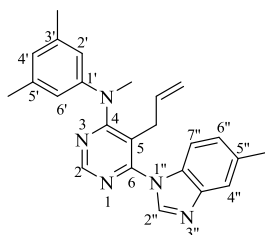


**5-Alil-6-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((p-tolil)metilamino)pirimidina 20h.** De 1.78 mL (1.70 g, 14.05 mmoles) de la 4,N-dimetilanilina 13b, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol 19c, 2.45 mL (1.82 g, 14.05 mmoles) de DIPEA, y después de 60 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.99 g (2.67 mmoles, 76%) de 20h, como un sólido blanco. p.f. 229–230 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.46$  (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1640$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1559 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1508 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1448, 1364 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 933 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.69$  (s, 1 H, 2–H), 8.11 (s, 1 H, 2''–H), 7.60 (s, 1 H, 4''–H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 3'–H, 5'–H), 7.13 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1 H, 6''–H), 7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 7''–H), 5.23 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 6.0$  Hz, 1 H, –CH=), 4.65 (dq,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(H-*cis*)), 4.33 (dq,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1 H, =CH<sub>2</sub>(H-*trans*)), 3.55 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.59 (dt,  $J = 6.0, 1.4$  Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.47 (s, 3 H, 5''–CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.2$  (4–C), 156.1 (2–C), 154.7 (6–C), 144.4 (1'–C), 144.0 (3a''–C), 142.4 (2''–C), 136.1 (4'–C), 133.5 (–CH=), 132.8 (5''–C), 131.1 (7a''–C), 130.4 (3'–C, 5'–C), 125.3 (6''–C), 124.4 (2'–C, 6'–C), 120.5 (4''–C), 116.1 (=CH<sub>2</sub>), 113.3 (5–C), 110.7 (7''–C), 41.9 (–N–CH<sub>3</sub>), 31.6 (–CH<sub>2</sub>–), 21.5 (5''–CH<sub>3</sub>), 21.1 (4'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 369 ( $\text{M}^+$ , 92), 368 ( $\Phi_1$ , 100), 354 ( $\Phi_2$ , 79), 264 ( $\Phi_4$ , 13), 238 ( $\Phi_3$ , 23), 91 ( $\Phi_5$ , 23). HRMS (Q–TOF–ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 370.2026, encontrado: 370.2025.



**5-Alil-6-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 20i.** De 1.45 g (10.54 mmoles) de la N-metil-4-metoxianilina 13c, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol 19c, 1.84 mL (1.36 g, 10.54 mmoles) de DIPEA, y después de 29 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.11 g (2.88 mmoles, 82%) de 20i, como un sólido blanco. p.f. 188–189 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.34$  (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1643$  (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1563 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1506 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1442, 1243 (C–O<sub>arom</sub>,

st), 1035 (C–O, st), 931 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.67 (s, 1 H, 2–H), 8.11 (s, 1 H, 2''–H), 7.60 (s, 1 H, 4''–H), 7.10–7.15 (m, 3 H, 2'–H, 6'–H, 6''–H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 7''–H), 6.92–6.96 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 5.24 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 5.9 Hz, 1 H, –CH=), 4.67 (dq, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.34 (dq, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.85 (s, 3 H, 4'–OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.57 (dt, *J* = 5.9, 1.4 Hz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.46 (s, 3 H, 5''–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.2 (4–C), 157.8 (4'–C), 156.1 (2–C), 154.6 (6–C), 144.0 (3a''–C), 142.4 (2''–C), 139.9 (1'–C), 133.5 (–CH=), 132.8 (5''–C), 131.1 (7a''–C), 126.2 (2'–C, 6'–C), 125.3 (6''–C), 120.5 (4''–C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 115.0 (3'–C, 5'–C), 112.7 (5–C), 110.7 (7''–C), 55.6 (4'–OCH<sub>3</sub>), 42.3 (–N–CH<sub>3</sub>), 31.5 (–CH<sub>2</sub>–), 21.5 (5''–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 385 (M<sup>+</sup>, 100), 384 (Φ<sub>1</sub>, 62), 370 (Φ<sub>2</sub>, 67), 264 (Φ<sub>4</sub>, 16), 254 (Φ<sub>3</sub>, 9). HRMS (Q–TOF–ESI): *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 386.1975, encontrado: 386.1974.



**5-Alil-6-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((3,5-dimetil-fenil)metilamino)pirimidina 20j.** De 1.42 g (10.54 mmoles) de la N,3,5-trimetilanilina 13g, 1.0 g (3.51 mmoles) del 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol 19c, 1.84 mL (1.36 g, 10.54 mmoles) de DIPEA, y después de 29 horas de

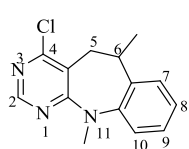
calentamiento, se obtuvo 1.0 g (2.60 mmoles, 74%) de 20j, como un sólido blanco. p.f. 171–172 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.47 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR): *v*<sub>max</sub> = 1638 (C=C<sub>alilo</sub>, st), 1561 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1524 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1446, 911 (=C–H<sub>alilo</sub>, oop) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.68 (s, 1 H, 2–H), 8.17 (s, 1 H, 2''–H), 7.61 (s, 1 H, 4''–H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1 H, 6''–H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7''–H), 6.90 (s, 1 H, 4'–H), 6.81 (s, 2 H, 2'–H, 6'–H), 5.21 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.1 Hz, 1 H, –CH=), 4.63 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-cis)</sub>), 4.27 (dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, =CH<sub>2(H-trans)</sub>), 3.56 (s, 3 H, –N–CH<sub>3</sub>), 2.58 (dt, *J* = 6.1, 1.5 sHz, 2 H, –CH<sub>2</sub>–), 2.47 (s, 3 H, 5''–CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 6 H, 3'–CH<sub>3</sub>, 5'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.2 (4–C), 156.1 (2–C), 154.4 (6–C), 146.9 (1'–C), 144.1 (3a''–C), 142.3 (2''–C), 139.6 (3'–C, 5'–C), 133.6 (–CH=), 132.8 (5''–C), 131.0 (7a''–C), 127.8 (4'–C), 125.2 (6''–C), 121.9 (2'–C, 6'–C), 120.6 (4''–C), 116.0 (=CH<sub>2</sub>), 113.4 (5–C), 110.4 (7''–C), 41.5 (–N–CH<sub>3</sub>), 31.9 (–CH<sub>2</sub>–), 21.5 (5''–CH<sub>3</sub>),

21.3 (3'-CH<sub>3</sub>, 5'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 383 (M<sup>+</sup>, 93), 382 (Φ<sub>1</sub>, 100), 368 (Φ<sub>2</sub>, 77), 264 (Φ<sub>4</sub>, 21), 252 (Φ<sub>3</sub>, 22), 105 (Φ<sub>5</sub>, 10). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 384.2183, encontrado: 384.2181.

## 6.18. PREPARACIÓN DE LAS 6,11-DIHI-DRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS 21aa'-u Y LAS 4-(1H-BENZO[d]IMIDAZOL-1-IL)-6,11-DIHI-DRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO-[5,4-f]AZEPINAS 22a-j

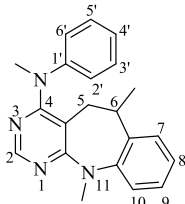
### Metodología general

A la disolución formada por la correspondiente aminopirimidina 18aa'-u y 20a-j (1.0 mmol) en 1.0 mL de cloroformo, se adicionaron 0.65 mL (10-38 mmoles) de ácido metanosulfónico al 99.5%. Las mezclas de reacción se calentaron a 110-130 °C durante 10-40 minutos. Una vez consumido el producto de partida, las mezclas de reacción se vertieron sobre hielo finamente cortado y luego se trataron con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH ≈ 8. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), los extractos orgánicos se lavaron nuevamente con suficiente agua y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El disolvente se eliminó a presión reducida y los residuos orgánicos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol.

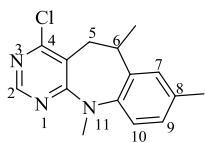


**4-Cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a.** De 1.0 g (3.85 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-(metilfenilamino)pirimidina 18a en 2.5 mL (38.5 mmoles, 3.70 g) de ácido metanosulfónico, y después de 20 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.93 g (3.59 mmoles, 93%) de 21a, como un sólido blanco. p.f. 112-113 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f$  = 0.43 (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{max}$  = 1549 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1518 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1447, 1402, 1372 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.37 (s, 1 H, 2-H), 7.26 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 7-H),

7.25 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1 H, 9-H), 7.16 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, 8-H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1 H, 10-H), 3.63 (dq,  $J = 11.0, 7.1, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.53 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.10 (dd,  $J = 17.0, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.74 (dd,  $J = 17.0, 11.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.4$  (11a-C), 160.3 (4-C), 154.0 (2-C), 145.3 (10a-C), 140.2 (6a-C), 127.0 (7-C), 125.4 (9-C), 124.2 (8-C), 122.3 (10-C), 116.0 (4a-C), 41.3 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.3 (6-C), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 259 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 81), 246 (33), 244 ( $\Phi_2$ , 100), 229 ( $\Phi_3$ , 25). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>: 259.0876, encontrado: 259.0875.

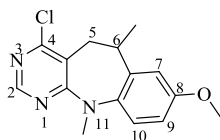


**6,11-Dimetil-4-(metilfenilamino)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a'**. De 1.0 g (3.03 mmoles) de la 5-alil-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>6</sup>-dimetil-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>6</sup>-difenil-pirimidin-4,6-diamina **18a'** en 3.0 mL de ácido metanosulfónico (30.03 mmoles, 4.44 g), y después de 15 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.40 g (1.21 mmoles, 40%) de **21a'**, como un sólido blanco. p.f. 145–146 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.26$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1559$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1437, 1394 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.49$  (s, 1 H, 2-H), 7.18–7.23 (m, 2 H, 9-H, 10-H), 7.13–7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.97–7.07 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 6.90–6.94 (m, 1 H, 4'-H), 6.84–6.86 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 3.56 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.35–3.46 (m, 1 H, 6-H), 3.40 (s, 3 H, 4-NCH<sub>3</sub>), 2.53 (dd,  $J = 16.8, 2.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 1.93 (dd,  $J = 16.8, 10.6$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.8$  (4-C), 160.8 (11a-C), 154.3 (2-C), 148.2 (1'-C), 145.4 (10a-C), 141.4 (6a-C), 129.2 (3'-C, 5'-C), 126.5 (9-C), 124.7 (8-C), 123.7 (7-C), 122.7 (10-C), 122.6 (4'-C), 121.5 (2'-C, 6'-C), 107.2 (4a-C), 41.0 (5-C), 40.9 (11-CH<sub>3</sub>, 4-NCH<sub>3</sub>), 33.1 (6-C), 18.2 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 330 (M<sup>+</sup>, 36), 315 ( $\Phi_2$ , 34), 301 ( $\Phi_4$ , 67), 225 ( $\Phi_5$ , 100). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>: 330.1844, encontrado: 330.1836.



**4-Cloro-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]-azepina 21b.** De 1.0 g (3.65 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((*p*-tolil)metilamino)pirimidina 18b en 2.4 mL de ácido metanosulfónico

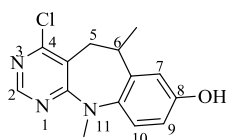
(36.5 mmoles, 3.50 g), y después de 15 minutos de calentamiento a 115 °C, se obtuvieron 0.84 g (3.07 mmoles, 84%) de 21b, como un sólido blanco. p.f. 133–134 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.45$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1551$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1518 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1441, 1399, 1369 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.36$  (s, 1 H, 2-H), 7.05 (da,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 10-H), 7.04 (s, 1 H, 7-H), 7.03 (da,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 9-H), 3.58 (dq,  $J = 14.0, 7.2, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.51 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.09 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.73 (dd,  $J = 17.2, 10.8$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.35 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.5$  (11a-C), 160.2 (4-C), 153.9 (2-C), 142.7 (10a-C), 139.9 (6a-C), 135.1 (8-C), 127.5 (9-C), 124.8 (7-C), 122.2 (10-C), 115.8 (4a-C), 41.4 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.3 (6-C), 21.0 (8-CH<sub>3</sub>), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 273 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 82), 260 (34), 258 ( $\Phi_2$ , 100), 243 ( $\Phi_3$ , 29). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: 273.1033, encontrado: 273.1028.



**4-Cloro-8-metoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21c.** De 1.0 g (3.45 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 18c en 2.2 mL de ácido metanosulfónico

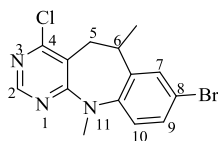
(34.5 mmoles, 3.32 g), y después de 10 minutos de calentamiento a 110 °C, se obtuvieron 0.75 g (2.59 mmoles, 75%) de 21c, como un sólido blanco. p.f. 138–139 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.32$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1544$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1520 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1435, 1397, 1371 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) 1222 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1025 (C-O, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.35$  (s, 1 H, 2-H), 7.07 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 10-H), 6.76 (sa, 1 H, 7-H), 6.76 (dd,  $J = 9.4, 3.2$  Hz, 1 H, 9-H), 3.81 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.57 (dq,  $J = 13.6, 6.8, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.49 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.08 (dd,  $J = 17.0, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.71 (dd,  $J = 17.0, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>),

1.44 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.6$  (11a-C), 160.1 (4-C), 157.1 (8-C), 153.9 (2-C), 141.7 (6a-C), 138.3 (10a-C), 123.4 (10-C), 115.7 (4a-C), 111.3 (9-C), 110.1 (7-C), 55.5 (8-OCH<sub>3</sub>), 41.2 (5-C), 40.3 (11-CH<sub>3</sub>), 32.2 (6-C), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 289 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 276 (26), 274 ( $\Phi_2$ , 74), 259 ( $\Phi_3$ , 22). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O: 289.0982, encontrado: 289.0975.



**4-Cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]-azepin-8-ol 21c'**. En estas condiciones de reacción también se obtuvieron 0.17 g (0.62 mmoles, 17%) de 21c', como un sólido blanco.

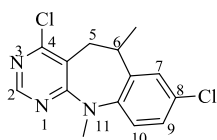
p.f. 187–188 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de hexano/acetato de etilo 70:30.  $R_f = 0.38$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3515$  (O-H, st, b), 1560 (C=N/C=C<sub>pirimidina</sub>, st), 1518 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1405, 1383 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1233 (C-O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.35$  (s, 1 H, 2-H), 7.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 10-H), 6.74 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 7-H), 6.72 (dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz, 1 H, 9-H), 6.56 (sa, 1 H, 8-OH), 3.49 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.52–3.57 (m, 1 H, 6-H), 3.07 (dd,  $J = 17.2, 2.3$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.70 (dd,  $J = 17.2, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.7$  (11a-C), 159.7 (4-C), 153.8 (8-C), 153.7 (2-C), 141.9 (6a-C), 138.8 (10a-C), 123.6 (10-C), 115.8 (4a-C), 113.6 (9-C), 111.1 (7-C), 41.3 (5-C), 40.4 (11-CH<sub>3</sub>), 32.1 (6-C), 18.2 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 275 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 262 (29), 260 ( $\Phi_2$ , 85), 245 ( $\Phi_3$ , 29). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O: 275.0825, encontrado: 275.0818.



**8-Bromo-4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21d**. De 1.0 g (2.95 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((4-bromo-fenil)metilamino)pirimidina 18d en 1.90 mL de ácido

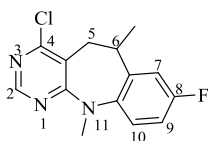
metanosulfónico (29.5 mmoles, 2.84 g), y después de 25 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.75 g (2.21 mmoles, 75%) de 21d, como un sólido blanco. p.f. 134–136 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.31$  (hexano/acetato de etilo 90:10).

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1544 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1516 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1444, 1397, 1388 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.39 (s, 1 H, 2-H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.35 (dd,  $J$  = 2.3, 0.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.02 (dd,  $J$  = 8.3, 0.5 Hz, 1 H, 10-H), 3.61 (dq,  $J$  = 14.0, 7.0, 2.3 Hz, 1 H, 6-H), 3.50 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.11 (ddd,  $J$  = 17.3, 2.5, 0.5 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.74 (ddd,  $J$  = 17.3, 11.2, 0.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.1 (11a-C), 160.5 (4-C), 154.1 (2-C), 144.4 (10a-C), 142.4 (6a-C), 130.0 (9-C), 127.5 (7-C), 124.0 (10-C), 118.7 (8-C), 115.9 (4a-C), 40.9 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.3 (6-C), 18.2 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 339 (M<sup>+</sup> + 2, <sup>81</sup>Br, <sup>35</sup>Cl / <sup>79</sup>Br, <sup>37</sup>Cl, 95), 337 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, <sup>79</sup>Br, 74), 324 ( $\Phi_2$ , 100), 322 ( $\Phi_2$ , 80), 309 ( $\Phi_3$ , 20), 307 ( $\Phi_3$ , 20), 242 (28), 196 (19), 115 (32). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrClN<sub>3</sub>: 336.9981, encontrado: 336.9968.



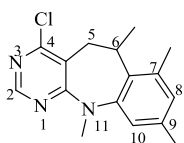
**4,8-Dicloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21e.** De 1.0 g (3.40 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((4-clorofenil)-metilamino)pirimidina 18e en 2.2 mL de ácido

metanosulfónico (34.0 mmoles, 3.27 g), y después de 20 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.88 g (2.99 mmoles, 88%) de 21e, como un sólido blanco. p.f. 141–142 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f$  = 0.38 (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1547 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1517 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1445, 1402, 1363 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.38 (s, 1 H, 2-H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.2, 2.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.19 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.2, 0.7 Hz, 1 H, 10-H), 3.61 (dq,  $J$  = 13.8, 7.0, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.49 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.10 (ddd,  $J$  = 17.4, 2.8, 0.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.71 (ddd,  $J$  = 17.4, 11.4, 0.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.46 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.2 (11a-C), 160.4 (4-C), 154.1 (2-C), 143.9 (10a-C), 142.0 (6a-C), 130.8 (8-C), 126.9 (9-C), 124.4 (7-C), 123.7 (10-C), 115.9 (4a-C), 40.9 (5-C), 40.3 (11-CH<sub>3</sub>), 32.1 (6-C), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 293 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 91), 280 (68), 278 ( $\Phi_2$ , 100), 263 ( $\Phi_3$ , 26). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>: 293.0487, encontrado 293.0498.



**4-Cloro-6,11-dimetil-8-flúor-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido-  
[5,4-f]azepina 21f.**

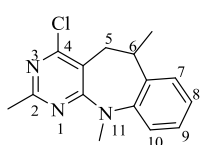
De 1.0 g (3.60 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((4-flúor-fenil)metilamino)pirimidina 18f en 2.3 mL de ácido metanosulfónico (36.0 mmoles, 3.46 g), y después de 30 minutos de calentamiento a 125 °C, se obtuvieron 0.52 g (1.87 mmoles, 52%) de 21f, como un aceite amarillo viscoso. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.31$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1552$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1519 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1448, 1402, 1372 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.38$  (s, 1 H, 2-H), 7.10–7.13 (m, 1 H, 10-H), 6.91–6.95 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 3.58–3.67 (m, 1 H, 6-H), 3.50 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.10 (ddd,  $J = 17.2, 2.4, 0.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.70 (ddd,  $J = 17.2, 11.4, 0.7$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.4$  (11a-C), 160.3 (4-C), 160.2 (d,  $J = 245.3$  Hz, 8-C), 154.1 (2-C), 142.7 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6a-C), 141.2 (d,  $J = 2.9$  Hz, 10a-C), 123.8 (d,  $J = 8.5$  Hz, 10-C), 115.8 (4a-C), 113.5 (d,  $J = 22.6$  Hz, 7-C), 111.1 (d,  $J = 23.3$  Hz, 9-C), 41.0 (5-C), 40.3 (11-CH<sub>3</sub>), 30.1 (6-C), 18.2 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 277 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 81), 264(32), 262 ( $\Phi_2$ , 100), 247 ( $\Phi_3$ , 31). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN: 277.0782, encontrado: 277.0776.



**4-Cloro-6,7,9,11-tetrametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-  
f]azepina 21g.**

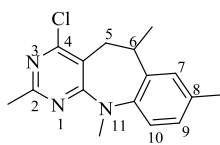
De 1.0 g (3.47 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((3,5-dimetilfenil)metilamino)pirimidina 18g en 2.3 mL de ácido metanosulfónico (34.75 mmoles, 3.34 g), y después de 15 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.82 g (2.84 mmoles, 82%) de 21g, como un sólido blanco. p.f. 103–104 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.5$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1548$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1520 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1401, 1375 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.38$  (s, 1 H, 2-H), 6.83 (sa, 1 H, 10-H), 6.81 (sa, 1 H, 8-H), 3.58–3.65 (m, 1 H, 6-H), 3.54 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.18 (dd,  $J = 17.4, 4.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.97 (dd,  $J = 17.4, 3.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.34 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3 H,

9-CH<sub>3</sub>), 1.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.2$  (4-C), 160.5 (11a-C), 154.1 (2-C), 145.2 (10a-C), 136.3 (9-C), 135.4 (6a-C), 134.8 (7-C), 128.1 (8-C), 122.5 (10-C), 114.5 (4a-C), 41.2 (11-CH<sub>3</sub>), 38.1 (5-C), 30.6 (6-C), 20.9 (9-CH<sub>3</sub>), 20.3 (7-CH<sub>3</sub>), 15.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 287 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 82), 274 (37), 272 ( $\Phi_2$ , 100), 257 ( $\Phi_3$ , 38), 207 (28). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>: 287.1189, encontrado: 287.1188.



**4-Cloro-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]-azepina 21h.** De 1.0 g (3.65 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-2-metil-4-(fenilmetilamino)-pirimidina 18h en 2.4 mL de ácido metanosulfónico

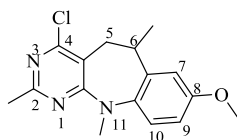
(36.53 mmoles, 3.51 g), y después de 20 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.90 g (3.29 mmoles, 90 %) de 21h, como un sólido blanco. p.f. 88–89 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.30$  (hexano/acetato de etilo 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1553$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1518 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1476, 1419, 1377 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.22$ – $7.26$  (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.14–7.18 (m, 2 H, 8-H, 10-H), 3.60 (dq,  $J = 13.8, 7.0, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.51 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.07 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.69 (dd,  $J = 17.2, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.53 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.5$  (2-C), 161.3 (11a-C), 160.1 (4-C), 145.5 (10a-C), 140.2 (6a-C), 126.9 (9-C), 125.2 (8-C), 124.2 (7-C), 122.3 (10-C), 112.5 (4a-C), 41.0 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.4 (6-C), 25.4 (2-CH<sub>3</sub>), 18.4 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 273 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 76), 260 (33), 258 ( $\Phi_2$ , 100), 243 ( $\Phi_3$ , 20). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: 273.1033, encontrado: 273.1035.



**4-Cloro-2,6,8,11-tetrametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21i.** De 1.0 g (3.47 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-2-metil-4-(*p*-tolil)metilamino)pirimidina 18i en 2.3 mL de ácido

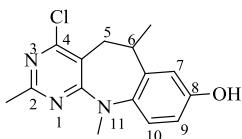
metanosulfónico (34.75 mmoles, 3.34 g), y después de 15 minutos de calentamiento a 110 °C, se obtuvieron 0.75 g (2.61 mmoles, 75 %) de 21i, como un sólido blanco. p.f. 108–109 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con

mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.21$  (hexano/acetato de etilo 95:5). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1557$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1522 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1475, 1417, 1379 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.03$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H, 9-H, 10-H), 7.01 (s, 1 H, 7-H), 3.55 (dq,  $J = 13.8, 7.2, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.49 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.05 (dd,  $J = 17.0, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.69 (dd,  $J = 17.0, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.52 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.5$  (2-C), 161.3 (11a-C), 160.0 (4-C), 142.9 (10a-C), 140.0 (6a-C), 134.8 (8-C), 127.4 (9-C), 124.8 (7-C), 122.1 (10-C), 112.3 (4a-C), 41.0 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.3 (6-C), 25.4 (2-CH<sub>3</sub>), 21.1 (8-CH<sub>3</sub>), 18.4 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 287 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 86), 274 (40), 272 ( $\Phi_2$ , 100), 257 ( $\Phi_3$ , 28). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ : 287.1189, encontrado: 287.1185.

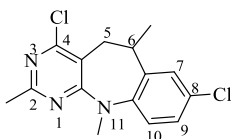


**4-Cloro-8-metoxi-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21j**. De 1.0 g (3.29 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-2-metil-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 18j en 2.2 mL

de ácido metano-sulfónico (32.92 mmoles, 3.16 g), y después de 10 minutos de calentamiento a 110 °C, se obtuvieron 0.75 g (2.47 mmoles, 75%) de 21j, como un sólido blanco. p.f. 98–99 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.11$  (hexano/acetato de etilo 95:5). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1557$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1524 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1480, 1379 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1236 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1027 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.06$ – $7.08$  (m, 1 H, 10-H), 6.75 (dd,  $J = 6.8, 2.8$  Hz, 1 H, 9-H), 6.76 (da,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, 7-H), 3.81 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.55 (dq,  $J = 13.8, 6.8, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.48 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.05 (dd,  $J = 17.0, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.67 (dd,  $J = 17.0, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.52 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.43 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.5$  (2-C), 161.5 (11a-C), 159.9 (4-C), 156.9 (8-C), 141.8 (6a-C), 138.5 (10a-C), 123.3 (10-C), 112.2 (4a-C), 111.2 (9-C), 110.0 (7-C), 55.5 (8-OCH<sub>3</sub>), 40.9 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.4 (6-C), 25.4 (2-CH<sub>3</sub>), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 303 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 290 (29), 288 ( $\Phi_2$ , 83), 273 ( $\Phi_3$ , 22). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ : 303.1138, encontrado: 303.1136.

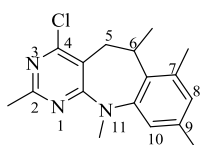


**4-Cloro-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-8-ol 21j'**. En estas condiciones de reacción también se obtuvieron 0.15 g (0.52 mmoles, 15%) de 21j', como un sólido blanco. p.f. 192–193 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de hexano/acetato de etilo 50:50.  $R_f = 0.52$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3250$  (O–H, st, b), 1565 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1482, 1444, 1391 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1213 (C–O<sub>arom</sub>, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.99$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 10–H), 6.72 (da,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, 7–H), 6.70 (dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 1 H, 9–H), 3.49–3.54 (m, 1 H, 6–H), 3.47 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.03 (dd,  $J = 17.0, 2.2$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.65 (dd,  $J = 17.0, 11.2$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.52 (s, 3 H, 2–CH<sub>3</sub>), 1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.4$  (2–C), 161.5 (11a–C), 159.7 (4–C), 153.4 (8–C), 141.9 (6a–C), 138.1 (10a–C), 123.5 (10–C), 113.4 (9–C), 112.3 (4a–C), 110.0 (7–C), 41.0 (11–CH<sub>3</sub>), 40.3 (5–C), 32.2 (6–C), 25.2 (2–CH<sub>3</sub>), 18.3 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 289 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 276 (30), 274 ( $\Phi_2$ , 88), 259 ( $\Phi_3$ , 27). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ : 289.0982, encontrado: 289.0985.



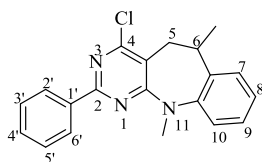
**4,8-Dicloro-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21k**. De 1.0 g (3.24 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((4-cloro-fenil)metilamino)-2-metilpirimidina 18k en 2.1 mL de ácido metanosulfónico (32.45 mmoles, 3.12 g), y después de 20 minutos de calentamiento a 110 °C, se obtuvieron 0.82 g (2.66 mmoles, 82%) de 21k, como un sólido blanco. p.f. 123–124 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.15$  (hexano/acetato de etilo 95:5). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1558$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1523 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1477, 1406, 1375 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.19$  (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1 H, 9–H), 7.18 (sa, 1 H, 7–H), 7.06 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1 H, 10–H), 3.57 (dq,  $J = 14.0, 7.0, 2.4$  Hz, 1 H, 6–H), 3.47 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.06 (dd,  $J = 17.0, 2.4$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.67 (dd,  $J = 17.0, 11.3$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.52 (s, 3 H, 2–CH<sub>3</sub>), 1.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.7$  (2–C), 161.0 (11a–C), 160.2 (4–C), 144.1 (10a–C), 142.1 (6a–

C), 130.5 (8-C), 126.8 (9-C), 124.4 (7-C), 123.6 (10-C), 112.3 (4a-C), 40.6 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.3 (6-C), 25.4 (2-CH<sub>3</sub>), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 307 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 78), 294 (64), 292 (Φ<sub>2</sub>, 100), 277 (Φ<sub>3</sub>, 25). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 307.0643, encontrado: 307.0636.



**4-Cloro-2,6,7,9,11-pentametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21l**. De 1.0 g (3.31 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-4-((3,5-dimetil-fenil)metilamino)-2-metilpirimidina 18l en 2.2 mL de ácido

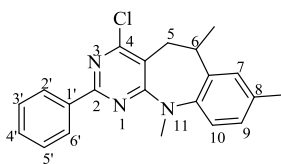
metanosulfónico (33.13 mmoles, 3.18 g), y después de 15 minutos de calentamiento a 110 °C, se obtuvieron 0.85 g (2.82 mmoles, 85%) de 21l, como un sólido blanco. p.f. 102–103 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f$  = 0.26 (hexano/acetato de etilo 95:5). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1560 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1521 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1477, 1414, 1383 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.83 (sa, 1 H, 10-H), 6.80 (sa, 1 H, 8-H), 3.56–3.63 (m, 1 H, 6-H), 3.52 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.15 (dd,  $J$  = 17.2, 4.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.93 (dd,  $J$  = 17.2, 3.6 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.53 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 1.36 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.6 (2-C), 161.1 (4-C), 160.5 (11a-C), 145.4 (10a-C), 136.2 (9-C), 135.4 (6a-C), 134.7 (7-C), 127.9 (8-C), 122.5 (10-C), 110.9 (4a-C), 41.1 (11-CH<sub>3</sub>), 37.7 (5-C), 30.7 (6-C), 25.4 (2-CH<sub>3</sub>), 20.9 (9-CH<sub>3</sub>), 20.3 (7-CH<sub>3</sub>), 15.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 301 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 81), 288 (38), 286 (Φ<sub>2</sub>, 100), 271 (Φ<sub>3</sub>, 35). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>: 301.1346, encontrado: 301.1342.



**4-Cloro-6,11-dimetil-2-fenil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21m**. De 1.0 g (2.98 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-2-fenil-4-(fenilmetilamino)pirimidina 18m en 2.0 mL de ácido metanosulfónico (29.78 mmoles, 2.86 g), y después de 20 minutos de

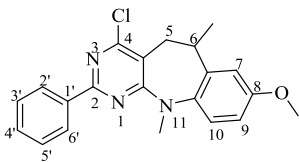
calentamiento a 110 °C, se obtuvieron 0.90 g (2.68 mmoles, 90%) de 21m, como un sólido blanco. p.f. 108–109 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f$  = 0.26

(hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1544 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1517 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1455, 1401, 1376 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.40–8.45 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.45–7.49 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.25–7.29 (m, 1 H, 9-H), 7.26 (da,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.16–7.20 (m, 1 H, 8-H), 7.19 (dd,  $J$  = 7.4, 2.3 Hz, 1 H, 10-H), 3.63–3.71 (m, 1 H, 6-H), 3.67 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.15 (dd,  $J$  = 17.2, 2.5 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.77 (dd,  $J$  = 17.2, 11.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.50 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.3 (11a-C), 160.9 (4-C), 160.0 (2-C), 145.0 (10a-C), 140.2 (6a-C), 136.9 (1'-C), 130.7 (4'-C), 128.4 (3'-C, 5'-C), 128.1 (2'-C, 6'-C), 127.0 (9-C), 125.2 (8-C), 124.3 (7-C), 122.2 (10-C), 113.7 (4a-C), 41.2 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.4 (6-C), 18.5 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 335 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 85), 322 (34), 320 ( $\Phi_2$ , 100), 305 ( $\Phi_3$ , 20). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>: 335.1189, encontrado: 335.1187.



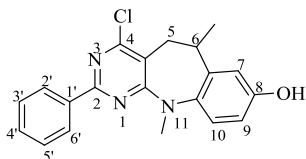
**4-Cloro-2-fenil-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pi-  
rimido[5,4-*f*]azepina 21n.** De 1.0 g (2.86 mmoles) de la 5-alil-6-  
cloro-2-fenil-4-((*p*-tolil)metilamino)pirimidina 18n en 1.8 mL de  
ácido metanosulfónico (28.58 mmoles, 2.75 g), y después de 15

minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.78 g (2.23 mmoles, 78%) de 21n, como un sólido blanco. p.f. 150–151 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f$  = 0.29 (hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1548 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1517 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1474, 1405, 1383 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.40–8.44 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.45–7.48 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.05–7.10 (m, 3 H, 7-H, 9-H, 10-H), 3.65 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.60–3.65 (m, 1 H, 6-H), 3.13 (dd,  $J$  = 17.2, 2.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.77 (dd,  $J$  = 17.2, 11.1 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.36 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.48 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.4 (4-C), 160.8 (11a-C), 159.9 (2-C), 142.9 (10a-C), 139.9 (6a-C), 137.0 (1'-C), 134.8 (8-C), 130.6 (4'-C), 128.4 (3'-C, 5'-C), 128.1 (2'-C, 6'-C), 127.5 (9-C), 124.9 (7-C), 122.1 (10-C), 113.5 (4a-C), 41.3 (5-C), 40.2 (11-CH<sub>3</sub>), 32.4 (6-C), 21.1 (8-CH<sub>3</sub>), 18.4 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 349 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 97), 336 (35), 334 ( $\Phi_2$ , 100), 314 ( $\Phi_3$ , 21). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>: 349.1346, encontrado: 349.1345.



**4-Cloro-6,11-dimetil-2-fenil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 21o.** De 1.0 g (2.73 mmoles) de la 5-alil-6-cloro-2-fenil-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 18o en 1.8 mL de ácido metanosulfónico (27.33 mmoles, 2.63

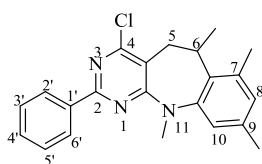
g), y después de 15 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.67 g (1.83 mmoles, 67%) de 21o, como un sólido blanco. p.f. 115–116 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.17$  (hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1551$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1517 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1455, 1407, 1386 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1232 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1021 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.39$ – $8.44$  (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.45–7.48 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.10–7.13 (m, 1 H, 10-H), 6.79 (sa, 1 H, 7-H), 6.77 (dd,  $J = 8.0, 2.8$  Hz, 1 H, 9-H), 3.83 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.58–3.64 (m, 1 H, 6-H), 3.13 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.75 (dd,  $J = 17.2, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.5$  (11a-C), 160.8 (4-C), 159.9 (2-C), 156.9 (8-C), 141.7 (6a-C), 138.5 (10a-C), 137.0 (1'-C), 130.6 (4'-C), 128.4 (3'-C, 5'-C), 128.1 (2'-C, 6'-C), 123.3 (10-C), 113.4 (4a-C), 111.2 (9-C), 110.1 (7-C), 55.5 (8-OCH<sub>3</sub>), 41.2 (5-C), 40.3 (11-CH<sub>3</sub>), 32.4 (6-C), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 365 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 352 (34), 350 (Φ<sub>2</sub>, 63), 335 (Φ<sub>3</sub>, 18). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O: 365.1295, encontrado: 365.1290.



**4-Cloro-6,11-dimetil-2-fenil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepin-8-ol 21o'.** En estas condiciones de reacción también se obtuvieron 0.21 g (0.60 mmoles, 21%) de 21o', como un sólido blanco. p.f. 119–120 °C (hexano/acetato de etilo). Este

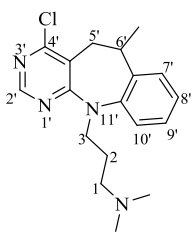
compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla isocrática de hexano/acetato de etilo 60:40.  $R_f = 0.60$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3230$  (O-H, st, b), 1552 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1520 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1449, 1407, 1381 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1219 (C-O<sub>arom</sub>, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.38$ – $8.42$  (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.44–7.47 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.02–7.05 (m,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1 H, 10-H), 6.71 (sa, 1 H, 7-H),

6.68–6.71 (m, 1 H, 9–H), 5.56 (s, 1 H, 8–OH), 3.61 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.54–3.60 (m, 1 H, 6–H), 3.10 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.71 (dd,  $J = 17.2, 11.3$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.42 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.5$  (11a–C), 160.6 (4–C), 160.0 (2–C), 153.1 (8–C), 141.9 (6a–C), 138.4 (10a–C), 136.9 (1'–C), 130.7 (4'–C), 128.4 (3'–C, 5'–C), 128.1 (2'–C, 6'–C), 123.5 (10–C), 113.4 (4a–C, 9–C), 111.0 (7–C), 41.2 (5–C), 40.3 (11–CH<sub>3</sub>), 32.2 (6–C), 18.3 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 351 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 338 (23), 336 ( $\Phi_2$ , 74), 321 ( $\Phi_3$ , 24). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O: 351.1138, encontrado: 351.1138.



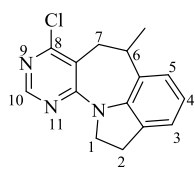
**4–Cloro–2–fenil–6,7,9,11–tetrametil–6,11–dihidro–5H–benzo[b]–pirimido[5,4–f]azepina 21p.** De 1.0 g (2.74 mmoles) de la 5–alil–6–cloro–4–((3,5–dimetilfenil)metilamino)–2–fenilpirimidina 18p en 1.8 mL de ácido metanosulfónico (27.48 mmoles, 2.64 g), y después de

15 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.83 g (2.28 mmoles, 83%) de 21p, como un sólido blanco. p.f. 118–119 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 98:2 hasta 97:3).  $R_f = 0.29$  (hexano/acetato de etilo 98:2). IR (ATR):  $\nu_{max} = 1551$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1518 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1450, 1407, 1378 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.41$ –8.45 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.45–7.48 (m, 3 H, 3'–H, 4'–H, 5'–H), 6.88 (s, 1 H, 10–H), 6.82 (s, 1 H, 8–H), 3.69 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.61–3.67 (m, 1 H, 6–H), 3.23 (dd,  $J = 17.4, 4.3$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 3.02 (dd,  $J = 17.4, 3.7$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.36 (s, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3 H, 9–CH<sub>3</sub>), 1.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.9$  (4–C), 160.5 (11a–C), 160.1 (2–C), 145.4 (10a–C), 137.0 (1'–C), 136.2 (9–C), 135.4 (6a–C), 134.8 (7–C), 130.6 (4'–C), 128.4 (3'–C, 5'–C), 128.0 (2'–C, 6'–C), 127.9 (8–C), 122.5 (10–C), 111.2 (4a–C), 41.1 (11–CH<sub>3</sub>), 38.0 (5–C), 30.7 (6–C), 21.0 (9–CH<sub>3</sub>), 20.4 (7–CH<sub>3</sub>), 15.8 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 363 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 94), 350 (33), 348 ( $\Phi_2$ , 100), 333 ( $\Phi_3$ , 22). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>: 363.1502, encontrado: 363.1502.



**3-(4-Cloro-6-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-11-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina 21q.** De 1.0 g (3.02 mmoles) de

la  $N^1$ -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)- $N^3,N^3$ -dimetil- $N^1$ -fenilpropano-1,3-diami- na **18p** en 2 mL de ácido metanosulfónico (30.22 mmoles, 2.90 g), y después de 15 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.78 g (2.36 mmoles, 78%) de **21p**, como una pasta incolora. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con metanol.  $R_f = 0.30$  (metanol). IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 1588 (C=N/C=C<sub>pirimidina</sub>, st), 1519 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1419 (CH<sub>2</sub>, sc), 1373 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.35$  (s, 1 H, 2'-H), 7.22–7.25 (m, 2 H, 7'-H, 10'-H), 7.16 (td,  $J = 7.8, 2.0$  Hz, 2 H, 8'-H, 9'-H), 4.59 (ddd,  $J = 13.4, 8.6, 6.0$  Hz, 1 H, 3-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 3.63–3.72 (m, 2 H, 3-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-, 6'-H), 3.06 (ddd,  $J = 17.2, 2.4, 0.4$  Hz, 1 H, 5'-H<sub>A</sub>), 2.63 (ddd,  $J = 17.2, 12.0, 0.8$  Hz, 1 H, 5'-H<sub>B</sub>), 2.28 (ddd,  $J = 9.8, 6.4, 3.2$  Hz, 2 H, 1-CH<sub>2</sub>-), 2.16 (s, 6 H, 1-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73–1.84 (m, 2 H, 2-CH<sub>2</sub>-), 1.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.6$  (11a'-C), 160.5 (4'-C), 154.0 (2'-C), 144.6 (10a'-C), 141.3 (6a'-C), 127.1 (9'-C), 125.9 (10'-C), 123.9 (7'-C), 123.7 (8'-C), 116.7 (4a'-C), 57.4 (1-C), 49.5 (3-C), 45.5 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.6 (5'-C), 31.6 (6'-C), 26.4 (2-C), 18.4 (6'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 330 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 32), 272 ( $\Phi_1$ , 31), 244 ( $\Phi_2$ , 23), 85 ( $\Phi_3$ , 30), 58 ( $\Phi_4$ , 100). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>: 330.1611, encontrado: 330.1605.

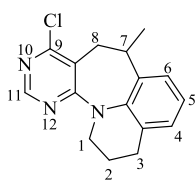


**8-Cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-**

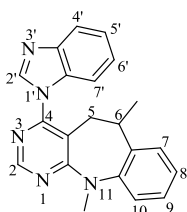
**hi]indol 21r.** De 1.0 g (3.68 mmoles) de la 1-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)indolina **18r** en 2.4 mL de ácido metanosulfónico (36.80 mmoles, 3.54

g), y después de 15 minutos de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.83 g (3.05 mmoles, 83%) de **24r**, como un sólido blanco. p.f. 113–114 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.18$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1554$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1519 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1432 (CH<sub>2</sub>, sc), 1376 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.41$  (d,  $J = 0.4$  Hz, 1 H, 10-H), 7.10 (ddd,  $J = 7.4, 2.3, 1.0$  Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (dd,  $J = 7.4, 2.3$  Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, 4-H), 4.27–4.41 (m, 2 H, 1-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.57 (dd,  $J = 14.7, 6.2$  Hz, 1 H, 7-H<sub>A</sub>), 3.37–3.44 (m, 1 H, 6-H),

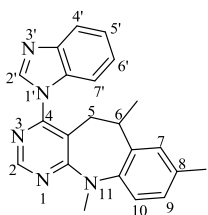
3.09–3.21 (m, 2 H, 2–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.77 (da,  $J = 14.7$  Hz, 1 H, 7–H<sub>B</sub>), 1.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.8$  (11a–C), 159.7 (8–C), 155.0 (10–C), 140.2 (12a–C), 133.8 (2a–C), 132.3 (5a–C), 127.9 (5–C), 123.3 (3–C), 122.0 (4–C), 115.0 (7a–C), 51.3 (1–C), 36.9 (6–C), 33.6 (7–C), 26.9 (2–C), 21.4 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 271 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 80), 258 (32), 256 ( $\Phi_2$ , 100), 242 ( $\Phi_4$ , 8), 193 (16). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub> (M<sup>+</sup> – 1): 270.0793, encontrado: 270.0794 .



**9–Cloro–7–metil–2,3,7,8–tetrahidro–1H–pirimido[5',4':6,7]azepino–[3,2,1–ij]quinolina 21s.** De 1.0 g (3.50 mmoles) de la 1–(5–alil–6–cloropirimidin–4–il)–1,2,3,4–tetrahidroquinolina 18s en 2.3 mL de ácido metanosulfónico (34.99 mmoles, 3.36 g), y después de 25 minutos de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.66 g (2.31 mmoles, 66%) de 21s, como un sólido blanco. p.f. 137–138 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 96:4 hasta 85:15).  $R_f = 0.44$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1547$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1516 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1418 (CH<sub>2</sub>, sc), 1375 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st) cm<sup>–1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.34$  (s, 1 H, 11–H), 7.07–7.11 (m, 1 H, 5–H), 7.05–7.07 (m, 1 H, 6–H), 7.01–7.04 (m, 1 H, 4–H), 4.78 (dt,  $J = 12.6, 4.0$  Hz, 1 H, 1–H<sub>A</sub>), 3.60 (dq,  $J = 13.9, 7.0, 2.5$  Hz, 1 H, 7–H), 3.28 (ddd,  $J = 12.6, 11.0, 2.8$  Hz, 1 H, 1–H<sub>B</sub>), 3.12 (ddd,  $J = 17.2, 2.5, 0.6$  Hz, 1 H, 8–H<sub>A</sub>), 2.82–2.96 (m, 2 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.76 (ddd,  $J = 17.2, 11.2, 0.8$  Hz, 1 H, 8–H<sub>B</sub>), 2.10–2.21 (m, 1 H, 2–H<sub>A</sub>), 1.98–2.06 (m, 1 H, 2–H<sub>B</sub>), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.1$  (9–C), 160.9 (12a–C), 154.2 (11–C), 142.2 (13a–C), 140.1 (6a–C), 131.7 (3a–C), 128.3 (4–C), 125.2 (5–C), 121.9 (6–C), 116.5 (8a–C), 46.5 (1–C), 41.7 (8–C), 32.4 (7–C), 26.7 (3–C), 21.8 (2–C), 18.9 (7–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 285 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 81), 272 (32), 270 ( $\Phi_2$ , 100), 256 ( $\Phi_4$ , 23), 250 (11). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>: 285.1033, encontrado: 285.1027.

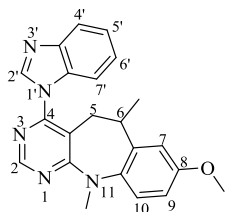


**4-(1H-Benzo[d]imidazol-1-yl)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22a.** De 1.0 g (2.93 mmoles) de la 5-alil-6-(1H-benzo-[d]imidazol-1-il)-4-(metilfenilamino)pirimidina 20a en 4.0 mL de ácido metanosulfónico (61.63 mmoles, 5.92 g), y después de 40 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.64 g (1.87 mmoles, 64%) de 22a, como un sólido blanco. p.f. 140–141 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 80:20 hasta 60:40).  $R_f = 0.20$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1560$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1480, 1365 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.64$  (s, 1 H, 2-H), 8.08 (s, 1 H, 2'-H), 7.82–7.88 (m, 1 H, 4'-H), 7.37–7.42 (m, 1 H, 7'-H), 7.32–7.35 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.27–7.32 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 7.23 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1 H, 10-H), 7.19 (dd,  $J = 7.7, 2.0$  Hz, 1 H, 7-H), 3.67 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.46–3.54 (m, 1 H, 6-H), 2.75 (dd,  $J = 16.5, 10.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.63 (dd,  $J = 16.5, 2.0$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.30 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.0$  (11a-C), 155.3 (2-C), 154.4 (4-C), 144.4 (10a-C), 143.6 (3a'-C), 142.3 (2'-C), 140.7 (6a-C), 132.8 (7a'-C), 127.2 (9-C), 125.8 (10-C), 124.1 (6'-C), 124.0 (7-C), 123.2 (8-C, 5'-C), 120.6 (4'-C), 112.1 (7'-C), 111.1 (4a-C), 41.3 (11-CH<sub>3</sub>), 40.5 (5-C), 33.1 (6-C), 17.9 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 341 ( $\text{M}^+$ , 100), 340 ( $\Phi_1$ , 61), 326 ( $\Phi_2$ , 48), 312 ( $\Phi_4$ , 22), 285 (20). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5$ : 341.1640, encontrado: 341.1628.



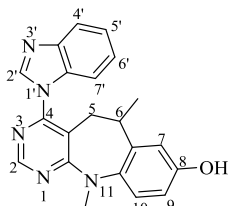
**4-(1H-Benzo[d]imidazol-1-yl)-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22b.** De 1.0 g (2.81 mmoles) de la 5-alil-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(*p*-tolil)metilamino)pirimidina 20b en 4.0 mL de ácido metanosulfónico (61.63 mmoles, 5.92 g), y después de 30 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.37 g (1.04 mmoles, 37%) de 22b, como un sólido blanco. p.f. 149–150 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 80:20 hasta 60:40).  $R_f = 0.18$  (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1563$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1528 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1483, 1453, 1361 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.63 (s, 1 H, 2-H), 8.08 (s, 1 H, 2'-H), 7.82–7.87 (m, 1 H, 4'-H), 7.37–7.42 (m, 1 H, 7'-H), 7.29–7.35 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.15 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.12 (dd,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, 1 H, 9-H), 6.98 (sa, 1 H, 7-H), 3.65 (s, 3 H, 11- $\text{CH}_3$ ), 3.41–3.48 (m, 1 H, 6-H), 2.73 (dd,  $J$  = 16.5, 10.2 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.63 (dd,  $J$  = 16.5, 1.6 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{B}$ ), 2.38 (s, 3 H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.1 (11a-C), 155.2 (2-C), 154.4 (4-C), 143.6 (3a'-C), 142.4 (2'-C), 141.8 (10a-C), 140.4 (6a-C), 135.5 (8-C), 132.8 (7a'-C), 127.7 (9-C), 124.6 (7-C), 124.1 (6'-C), 123.2 (5'-C), 123.0 (10-C), 120.6 (4'-C), 112.2 (7'-C), 110.9 (4a-C), 41.3 (11- $\text{CH}_3$ ), 40.5 (5-C), 33.1 (6-C), 21.1 (8- $\text{CH}_3$ ), 17.9 (6- $\text{CH}_3$ ) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355 ( $\text{M}^+$ , 100), 354 ( $\Phi_1$ , 65), 340 ( $\Phi_2$ , 56), 326 ( $\Phi_4$ , 19), 299 (18), 170 (24). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5$ : 355.1797, encontrado: 355.1808.

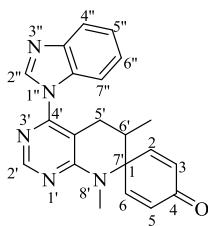


**4-(1H-Benzo[d]imidazol-1-il)-8-metoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22c.** De 1.0 g (2.69 mmoles) de la 5-alil-6-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((4-metoxifenil)metilamino)pirimidina 20c en 4 mL de ácido metanosulfónico (61.63 mmoles, 5.92 g), y después de 20 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.44 g (1.10 mmoles, 44%) de 22c, como un sólido beige. p.f. 87–88 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de hexano/acetato de etilo 40:60.  $R_f$  = 0.13 (hexano/acetato de etilo 60:40). IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  = 1562 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1479, 1450, 1364 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1238 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1021 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.62 (s, 1 H, 2-H), 8.08 (s, 1 H, 2'-H), 7.83–7.87 (m, 1 H, 4'-H), 7.36–7.42 (m, 1 H, 7'-H), 7.28–7.34 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.19 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, 10-H), 6.83 (dd,  $J$  = 8.8, 2.5 Hz, 1 H, 9-H), 6.72 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 3.84 (s, 3 H, 8-O $\text{CH}_3$ ), 3.64 (s, 3 H, 11- $\text{CH}_3$ ), 3.40–3.48 (m, 1 H, 6-H), 2.73 (dd,  $J$  = 16.4, 10.3 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.59 (dd,  $J$  = 16.4, 1.0 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{B}$ ), 1.26 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.1 (11a-C), 157.4 (8-C), 155.2 (2-C), 154.3 (4-C), 143.6 (3a'-C), 142.4 (2'-C), 142.2 (6a-C), 137.4 (10a-C), 132.8 (7a'-C), 124.3 (10-C), 124.1 (6'-C), 123.2 (5'-C), 120.6 (4'-C), 112.1 (7'-C), 111.6 (9-C), 110.7 (4a-C), 109.7 (7-C), 55.5 (8-O $\text{CH}_3$ ), 41.3

(11-CH<sub>3</sub>), 40.5 (5-C), 33.1 (6-C), 17.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 100), 370 (Φ<sub>1</sub>, 42), 356 (Φ<sub>2</sub>, 43), 342 (Φ<sub>4</sub>, 15), 315 (13), 178 (16). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 371.1746, encontrado: 371.1743.

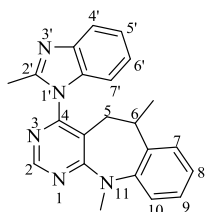


**4-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepin-8-ol 22c'**. En las anteriores condiciones de reacción también se obtuvieron 0.21 g (0.59 mmoles, 21%) de 22c', como un sólido blanco. p.f. 236–237 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de hexano/acetato de etilo 10:90.  $R_f$  = 0.25 (hexano/acetato de etilo 20:80). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3200–2500 (O–H, st, b), 1566 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1475, 1452, 1365 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 1215 (C–O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.48 (sa, 1 H, 8–OH), 8.61 (s, 1 H, 2–H), 8.51 (s, 1 H, 2'–H), 7.72–7.76 (m, 1 H, 4'–H), 7.41–7.46 (m, 1 H, 7'–H), 7.26–7.30 (m, 2 H, 5'–H, 6'–H), 7.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, 10–H), 6.70 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, 1 H, 9–H), 6.60 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H, 7–H), 3.54 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.28–3.35 (m, 1 H, 6–H), 2.74 (dd,  $J$  = 16.3, 10.3 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.55 (dd,  $J$  = 16.3, 1.0 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 162.0 (11a–C), 155.5 (8–C), 155.3 (2–C), 154.5 (4–C), 144.1 (2'–C), 143.6 (3a'–C), 142.1 (6a–C), 136.0 (10a–C), 133.2 (7a'–C), 124.8 (10–C), 124.1 (6'–C), 123.2 (5'–C), 120.2 (4'–C), 113.9 (9–C), 112.9 (7'–C), 111.1 (4a–C), 111.0 (7–C), 41.6 (11–CH<sub>3</sub>), 40.0 (5–C), 33.1 (6–C), 17.9 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 357 (M<sup>+</sup>, 100), 356 (Φ<sub>1</sub>, 42), 342 (Φ<sub>2</sub>, 36), 328 (Φ<sub>4</sub>, 14), 301 (14). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O: 357.1590, encontrado: 357.1576.



**4'-(1''*H*-Benzo[*d*]imidazol-1''-il)-6',8'-dimetil-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[ciclohexano-1,7'-pirido[2,3-*d*]pirimidina]-2,5-dien-4-ona 22c''**. En las anteriores condiciones de reacción también se obtuvieron 0.10 g (0.28 mmoles, 10%) de 22c'', como un sólido blanco. p.f. 213–214 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con acetato de etilo.  $R_f$  = 0.14 (acetato de etilo). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1670

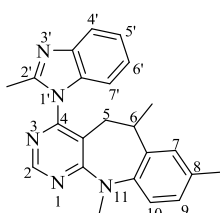
(C=O<sub>conjugado</sub>, st), 1579/1541 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1481, 1454, 1363 (CH<sub>3</sub>, δ<sub>s</sub>/C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.61 (s, 1 H, 2'-H), 8.15 (s, 1 H, 2''-H), 7.84–7.88 (m, 1 H, 4''-H), 7.51–7.56 (m, 1 H, 7''-H), 7.33–7.38 (m, 2 H, 5''-H, 6''-H), 6.82 (dd, *J* = 10.1, 3.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.72 (dd, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.48–6.54 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.13 (s, 3 H, 8'-CH<sub>3</sub>), 2.69 (dd, *J* = 16.6, 4.5 Hz, 1 H, 5'-H<sub>eq</sub>), 2.56 (dd, *J* = 16.6, 12.2 Hz, 1 H, 5'-H<sub>ax</sub>), 2.02–2.11 (m, 1 H, 6'-H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 6'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 184.4 (4-C), 161.2 (8a'-C), 156.9 (2'-C), 151.7 (4'-C), 150.5 (6-C), 144.6 (2-C), 143.5 (3a''-C), 141.6 (2''-C), 133.0 (7a''-C), 132.4 (3-C), 131.9 (5-C), 124.3 (6''-C), 123.4 (5''-C), 120.7 (4''-C), 112.0 (7''-C), 106.0 (4a'-C), 62.5 (1,7'-C), 34.1 (6'-C), 32.9 (8'-CH<sub>3</sub>), 28.0 (5'-C), 15.7 (6'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 357 (M<sup>+</sup>, 100), 356 (Φ<sub>1</sub>, 16), 342 (Φ<sub>2</sub>, 83), 328 (Φ<sub>3</sub>, 31), 314 (Φ<sub>4</sub>, 27), 236 (Φ<sub>5</sub>, 38). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O: 357.1590, encontrado: 357.1581.



**6,11-Dimetil-4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22d (mezcla de atropoisómeros o rotámeros).** De 1.0 g (2.81 mmoles) de la 5-alil-6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(metilfenilamino)pirimidina 20d en 3.0 mL de ácido metanosulfónico (46.22 mmoles, 4.44 g), y después de 20 minutos

de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.80 g (2.25 mmoles, 80%) de 22d, como un sólido blanco. p.f. 196–197 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 30:70 hasta 80:20). *R<sub>f</sub>* = 0.22 (hexano/acetato de etilo 30:70). IR (ATR): *v*<sub>max</sub> = 1563 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1480, 1457, 1528 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1381 (C-H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>/C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.67 [8.70] (s, 1 H, 2-H), 7.73 [7.73] (dd, *J* = 8.0, 2.7 Hz, 1 H, 4'-H), 7.30–7.34 [7.30–7.34] (m, 1 H, 9-H), 7.27–7.30 [7.27–7.30] (m, 1 H, 8-H), 7.27–7.29 [7.19–7.22] (m, 1 H, 5'-H), 7.17–7.22 [7.17–7.22] (m, 1 H, 10-H), 7.16–7.18 [7.07–7.11] (m, 1 H, 6'-H), 7.12–7.14 [7.16–7.18] (m, 1 H, 7-H), 7.03 [6.76] (da, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 7'-H), 3.67 [3.69] (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.33–3.43 [3.47–3.56] (m, 1 H, 6-H), 2.48–2.58 [2.48–2.58] (m, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.32–2.47 [2.32–2.47] (m, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.57 [2.39] (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.24 [1.24] (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.1 [162.0] (11a-C), 155.5 [155.7] (2-C),

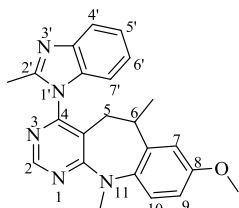
155.0 [154.5] (4-C), 150.8 [151.1] (2'-C), 144.3 [144.5] (10a-C), 142.8 [142.8] (3a'-C), 140.1 [140.4] (6a-C), 134.6 [134.0] (7a'-C), 127.2 [127.2] (9-C), 125.6 [125.7] (10-C), 125.2 [124.0] (7-C), 123.3 [123.3] (8-C), 122.9 [123.0] (6'-C), 122.6 [122.7] (5'-C), 119.3 [119.4] (4'-C), 114.8 [114.5] (4a-C), 110.0 [110.1] (7'-C), 41.2 [41.4] (11-CH<sub>3</sub>), 39.1 [38.3] (5-C), 32.6 [34.0] (6-C), 18.1 [17.5] (6-CH<sub>3</sub>), 14.7 [14.3] (2'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355 (M<sup>+</sup>, 45), 340 (Φ<sub>2</sub>, 100), 326 (Φ<sub>4</sub>, 25). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: 355.1797, encontrado: 355.1784.



**6,8,11-Trimetil-4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22e** (mezcla de atropoisómeros o rotámeros). De 1.0 g (2.71 mmoles) de la 5-alil-6-(2-metil-1H-benzo[d]-imidazol-1-il)-4-((p-tolil)metilamino)pirimidina 20e en 5.0 mL de ácido metanosulfónico (77.04 mmoles, 7.41 g), y

después de 25 minutos de calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.23 g (0.62 mmoles, 23%) de 22e, como un sólido beige. p.f. 113–115 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 30:70 hasta 80:20).  $R_f$  = 0.19 (heptano/acetato de etilo 40:60). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1563 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1531 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1480, 1455, 1377 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.58 [8.61] (s, 1 H, 2-H), 7.65 [7.65] (dd,  $J$  = 8.0, 0.6 Hz, 1 H, 4'-H), 7.13–7.19 [7.13–7.19] (m, 1 H, 5'-H), 7.07–7.09 [7.07–7.09] (m, 1 H, 10-H), 7.04–7.12 [7.04–7.12] (m, 1 H, 6'-H), 7.02 [7.02] (dd,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz 1 H, 9-H), 6.85 [6.83] (s, 1 H, 7-H), 6.71 [6.94] (d,  $J$  = 8.0 [8.2] Hz, 1 H, 7'-H), 3.59 [3.60] (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.34–3.42 [3.20–3.28] (m, 1 H, 6-H), 2.48 [2.33] (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.36–2.42 [2.46–2.51] (m, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.30–2.33 [2.30–2.33] (m, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.28 [2.26] (s, 1 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.19 [1.19] (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.5 [162.3] (11a-C), 155.8 [156.0] (2-C), 154.8 [155.3] (4-C), 151.4 [151.1] (2'-C), 142.2 [142.0] (10a-C), 143.1 [143.1] (3a'-C), 140.4 [140.2] (6a-C), 135.6 [135.6] (8-C), 134.4 [134.9] (7a'-C), 127.9 [128.0] (9-C), 125.0 [126.2] (7-C), 123.4 [123.3] (10-C), 123.1 [123.2] (6'-C), 122.8 [123.0] (5'-C), 119.7 [119.6] (4'-C), 114.7 [114.9] (4a-C), 110.3 [110.4] (7'-C), 41.4 [41.7] (11-CH<sub>3</sub>), 39.4 [38.6] (5-C), 34.5 [33.0] (6-C), 21.3 [21.2] (8-CH<sub>3</sub>), 18.2 [17.7] (6-CH<sub>3</sub>),

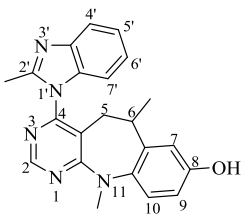
14.9 [14.5] (2'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 369 (M<sup>+</sup>, 64), 354 (Φ<sub>2</sub>, 100), 340 (Φ<sub>4</sub>, 29), 338 (18). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>: 369.1953, encontrado: 369.1942.



**8-Metoxi-6,11-dimetil-4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22f.** De 1.0 g

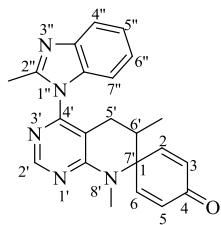
(2.59 mmoles) de la 5-alil-6-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((4-metoxifenil)-metilamino)pirimidina 20f en 4 mL de ácido metanosulfónico (61.63 mmoles, 5.92 g), y después de 25 minutos de

calentamiento a 120 °C, se obtuvieron 0.34 g (0.88 mmoles, 34%) de 22f, como un sólido blanco. p.f. 152–153 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de hexano/acetato de etilo 20:80.  $R_f$  = 0.18 (hexano/acetato de etilo 20:80). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1564 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1531 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1483, 1377 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) 1223 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1028 (C-O, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.64 (s, 1 H, 2-H), 7.72 (da,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.22 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.19 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.10 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 6.82 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1 H, 9-H), 6.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 7'-H), 6.65 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.81 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.42–3.50 (m, 1 H, 6-H), 2.56 (s, 3 H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.47 (dd,  $J$  = 17.0, 10.6 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.35 (dd,  $J$  = 17.0, 1.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.2 (11a-C), 157.3 (8-C), 155.5 (2-C), 154.4 (4-C), 151.1 (2'-C), 142.8 (3a'-C), 142.0 (6a-C), 137.5 (10a-C), 134.1 (7a'-C), 124.0 (10-C), 122.9 (6'-C), 122.5 (5'-C), 119.4 (4'-C), 114.1 (4a-C), 111.6 (9-C), 110.0 (7'-C), 109.8 (7-C), 55.5 (8-OCH<sub>3</sub>), 41.1 (11-CH<sub>3</sub>), 39.1 (5-C), 32.6 (6-C), 17.9 (6-CH<sub>3</sub>), 14.7 (2'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 385 (M<sup>+</sup>, 82), 370 (Φ<sub>2</sub>, 100), 356 (Φ<sub>4</sub>, 28). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O: 385.1903, encontrado: 385.1896.



**6,11-Dimetil-4-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepin-8-ol 22f'** (mezcla de atropoisómeros o rotámeros).

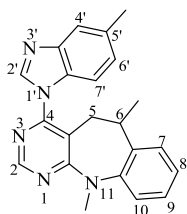
En las anteriores condiciones de reacción también se obtuvieron 0.19 g (0.51 mmoles, 19%) de 22f', como un sólido blanco. p.f. (descomposición) 252–260 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de diclorometano/metanol 96:4.  $R_f = 0.30$  (diclorometano/metanol 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 2963\text{--}2528$  (O–H, st, b), 1569 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1483, 1441, 1382 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 1224 (C–O<sub>arom</sub>, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.45$  [9.45] (m, 1 H, 8–OH), 8.64 [8.66] (s, 1 H, 2–H), 7.62 [7.62] (da,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 4'–H), 7.19 [7.19] (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, 10–H), 7.14–7.24 [7.14–7.24] (m, 1 H, 5'–H), 7.09–7.13 [7.09–7.13] (m, 1 H, 6'–H), 6.70 [6.68] (dd [dd],  $J = 8.7, 2.6$  [8.5, 2.5] Hz, 1 H, 9–H), 6.77 [7.05–7.07] (dd [m],  $J = 7.8, 0.8$  Hz, 1 H, 7'–H), 6.53 [6.53] (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, 7–H), 3.55 [3.56] (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.36–3.42 [3.22–3.28] (m, 1 H, 6–H), 2.35–2.40 [2.35–2.40] (m, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.22–2.33 [2.22–2.33] (m, 1 H, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.45 [2.29] (s, 3 H, 2'–CH<sub>3</sub>), 1.11 [1.12] (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 162.2$  [161.9] (11a–C), 155.9 [155.7] (2–C), 155.4 [155.3] (8–C), 154.2 [154.8] (4–C), 151.4 [151.0] (2'–C), 142.8 [142.8] (3a'–C), 141.9 [141.6] (6a–C), 136.0 [135.8] (10a–C), 134.2 [134.8] (7a'–C), 124.6 [125.0] (10–C), 123.2 [123.1] (6'–C), 122.7 [122.7] (5'–C), 119.4 [119.1] (4'–C), 114.0 [114.2] (4a–C), 114.0 [114.0] (9–C), 110.8 [112.0] (7–C), 110.2 [110.8] (7'–C), 41.4 [41.7] (11–CH<sub>3</sub>), 39.3 [38.2] (5–C), 32.3 [33.8] (6–C), 18.0 [17.5] (6–CH<sub>3</sub>), 14.2 [14.6] (2'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 69), 356 (Φ<sub>2</sub>, 100), 342 (Φ<sub>4</sub>, 30). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 371.1746, encontrado: 371.1731.



**6',8'-Dimetil-4'-(2''-metil-1''*H*-benzo[*d*]imidazol-1''-il)-5',8'-dihidro-6'*H*-espiro[ciclohexano-1,7'-pirido[2,3-*d*]pirimidina]-2,5-dien-4-ona 22f''** (mezcla de atropoisómeros o rotámeros).

En las anteriores condiciones de reacción también se obtuvieron 0.21 g (0.57 mmoles, 21%) de 22f'', como un sólido blanco. p.f. 214–216 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una

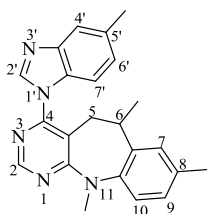
mezcla de diclorometano/metanol 96:4.  $R_f = 0.40$  (diclorometano/metanol 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1669$  (C=O<sub>conjugado</sub>, st), 1586/1541 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1458, 1439, 1385 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.62$  [8.63] (s, 1 H, 2'-H), 7.73–7.77 [7.73–7.77] (m, 1 H, 4''-H), 7.28 [7.28] (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1 H, 5''-H), 7.20–7.25 [7.20–7.25] (m, 1 H, 6''-H), 6.95 [7.01] (da,  $J = 7.5$  [7.8] Hz, 1 H, 7''-H), 6.77 [6.77] (dd,  $J = 10.1, 3.2$  Hz, 1 H, 2-H), 6.71 [6.71] (dd,  $J = 10.1, 3.2$  Hz, 1 H, 6-H), 6.48–6.53 [6.48–6.53] (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.14 [3.14] (s, 3 H, 8'-CH<sub>3</sub>), 2.56 [2.53] (s, 3 H, 2''-CH<sub>3</sub>), 2.48 [2.36] (dd,  $J = 16.4, 4.1$  [16.4, 4.8] Hz, 1 H, 5'-H<sub>eq</sub>), 2.16–2.30 [2.16–2.30] (m, 1 H, 5'-H<sub>ax</sub>), 2.02–2.12 [2.02–2.12] (m, 1 H, 6'-H), 0.82 [0.84] (d,  $J = 7.1$  [7.3] Hz, 3 H, 6'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 184.3$  [184.3] (4-C), 161.1 [161.3] (8a'-C), 157.2 [157.4] (2'-C), 151.9 [151.9] (4'-C), 151.0 [151.0] (2''-C), 150.3 [150.3] (6-C), 144.3 [144.6] (2-C), 142.8 [142.8] (3a''-C), 134.5 [134.6] (7a''-C), 132.3 [132.4] (3-C), 131.9 [131.9] (5-C), 123.0 [123.1] (6''-C), 122.7 [122.8] (5''-C), 119.5 [119.7] (4''-C), 109.9 [109.9] (4a'-C), 109.5 [109.7] (7''-C), 62.6 [62.6] (1,7'-C), 33.9 [33.9] (6'-C), 32.7 [32.7] (8'-CH<sub>3</sub>), 26.7 [27.2] (5'-C), 15.6 [15.8] (6'-CH<sub>3</sub>), 14.4 [14.5] (2''-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 100), 356 ( $\Phi_2$ , 72), 342 ( $\Phi_3$ , 37), 328 ( $\Phi_4$ , 32), 250 ( $\Phi_5$ , 20). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 371.1746, encontrado: 371.1735.



**6,11-Dimetil-4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-ben-zo[b]pirimido[5,4-f]azepina 22g.** De 1.0 g (2.81 mmoles) de 5-alil-6-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(metilfenilamino)pirimidina 20g en 7.0 mL (10.37 g, 107.9 mmoles) de ácido metanosulfónico, y después de 60 minutos de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.62 g

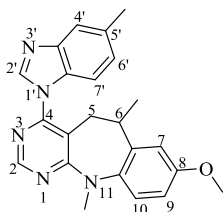
(1.74 mmoles, 68%) de 22g, como un sólido blanco. p.f. 182–183 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 50:50 hasta 30:70).  $R_f = 0.38$  (hexano/acetato de etilo 40:60). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1563$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1533 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1476, 1431, 1399 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1360 (C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.64$  (s, 1 H, 2-H), 8.04 (s, 1 H, 2'-H), 7.63 (s, 1 H, 4'-H), 7.31–7.35 (m, 1 H, 9-H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 10-H, 7'-H), 7.22–7.24 (m, 1 H, 8-H), 7.19 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1 H, 7-H), 7.12 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1 H, 6'-H), 3.67 (s, 3

H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.45–3.54 (m, 1 H, 6-H), 2.75 (dd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.63 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.48 (s, 3 H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.0 (11a-C), 155.2 (2-C), 154.6 (4-C), 144.5 (10a-C), 144.0 (3a'-C), 142.3 (2'-C), 140.7 (6a-C), 132.9 (5'-C), 130.9 (7a'-C), 127.2 (9-C), 125.8 (10-C), 125.5 (6'-C), 124.0 (7-C), 123.2 (8-C), 120.3 (4'-C), 111.6 (7'-C), 110.9 (4a-C), 41.3 (11-CH<sub>3</sub>), 40.5 (5-C), 33.2 (6-C), 21.5 (5'-CH<sub>3</sub>), 17.9 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 355 (M<sup>+</sup>, 100), 354 (Φ<sub>1</sub>, 59), 340 (Φ<sub>2</sub>, 52), 326 (Φ<sub>4</sub>, 30), 299 (39), 224 (18), 77 (23). HRMS (Q-TOF-ESI): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 356.1870, encontrado: 356.1871.



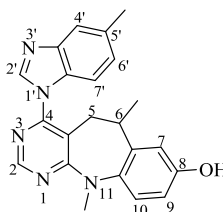
**6,8,11-Trimetil-4-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 22h.** De 1.0 g (2.71 mmoles) de la 5-alil-6-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-4-(*p*-tolil)metilamino)pirimidina 20h en 7.0 mL (10.37 g, 107.9 mmoles) de ácido metanosulfónico, y después de 60 minutos de calentamiento a 140

°C, se obtuvieron 0.14 g (0.38 mmoles, 14%) de 22h, como una pasta amarilla. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 50:50 hasta 30:70). *R<sub>f</sub>* = 0.42 (hexano/acetato de etilo 40:60). IR (ATR): ν<sub>max</sub> = 1562 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1397 (C-H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>), 1359 (C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.62 (s, 1 H, 2-H), 8.03 (s, 1 H, 2'-H), 7.62 (s, 1 H, 4'-H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 7'-H), 7.10–7.16 (m, 3 H, 9-H, 10-H, 6'-H), 6.98 (s, 1 H, 7-H), 3.64 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.39–3.48 (m, 1 H, 6-H), 2.72 (dd, *J* = 16.4, 10.3 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.61 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.48 (s, 3 H, 5'-CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.0 (11a-C), 155.2 (2-C), 154.5 (4-C), 143.9 (3a'-C), 142.3 (2'-C), 141.9 (10a-C), 140.4 (6a-C), 135.5 (8-C), 132.9 (5'-C), 130.9 (7a'-C), 127.7 (9-C), 125.5 (6'-C), 124.6 (7-C), 123.0 (10-C), 120.3 (4'-C), 111.7 (7'-C), 110.8 (4a-C), 41.3 (11-CH<sub>3</sub>), 40.6 (5-C), 33.1 (6-C), 21.5 (5'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (8-CH<sub>3</sub>), 17.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 369 (M<sup>+</sup>, 100), 368 (Φ<sub>1</sub>, 52), 354 (Φ<sub>2</sub>, 48), 340 (Φ<sub>4</sub>, 23), 313 (25), 207 (28). HRMS (Q-TOF-ESI): *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 370.2026, encontrado: 370.2026.



**6,11-Dimetil-4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 20i.** De 1.0 g (2.59 mmoles) de la 5-alil-6-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-((4-metoxifenil)-metilamino)pirimidina 20i en 7.0 mL (10.37 g, 107.9 mmoles) de ácido metanosulfónico, y después de 45 minutos de

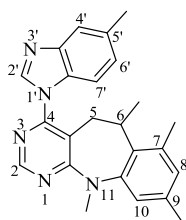
calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.29 g (0.75 mmoles, 29%) de 22i, como una pasta amarilla. Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una mezcla de hexano/acetato de etilo 40:60.  $R_f = 0.36$  (hexano/acetato de etilo 40:60). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1563$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1399 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1361 (C-N, st), 1214 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1027 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.61$  (s, 1 H, 2-H), 8.04 (s, 1 H, 2'-H), 7.63 (s, 1 H, 4'-H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 7'-H), 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H), 7.12 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 1 H, 6'-H), 6.83 (dd,  $J = 8.8, 3.1$  Hz, 1 H, 9-H), 6.72 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, 7-H), 3.84 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.39-3.48 (m, 1 H, 6-H), 2.72 (dd,  $J = 16.6, 10.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.59 (dd,  $J = 16.6, 1.7$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.49 (s, 3 H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.1$  (11a-C), 157.4 (8-C), 155.2 (2-C), 154.4 (4-C), 143.9 (3a'-C), 142.3 (2'-C), 142.2 (6a-C), 137.4 (10a-C), 132.9 (5'-C), 130.8 (7a'-C), 125.5 (6'-C), 124.2 (10-C), 120.3 (4'-C), 111.6 (7'-C), 111.6 (9-C), 110.6 (4a-C), 109.7 (7-C), 55.5 (8-OCH<sub>3</sub>), 41.3 (11-CH<sub>3</sub>), 40.5 (5-C), 33.2 (6-C), 21.5 (5'-CH<sub>3</sub>), 17.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 385 (M<sup>+</sup>, 100), 384 ( $\Phi_1$ , 37), 370 ( $\Phi_2$ , 33), 356 ( $\Phi_4$ , 5), 207 (38). (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 386.1975, encontrado: 386.1975.



**6,11-Dimetil-4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-8-ol 22i'.** En las anteriores condiciones de reacción también se obtuvieron 0.43 g (1.16 mmoles, 43%) de 22i', como un sólido blanco. p.f. 116-117 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con una

mezcla de hexano/acetato de etilo 40:60.  $R_f = 0.24$  (hexano/acetato de etilo 40:60). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3032-2920$  (O-H, st, b), 1565 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1478, 1437, 1399

(C–H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>), 1365 (C–H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>/C–N, st), 1216 (C–O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.11 (s, 1 H, 8–OH), 8.61 (s, 1 H, 2–H), 8.09 (s, 1 H, 2'–H), 7.64 (s, 1 H, 4'–H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7'–H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1 H, 6'–H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 10–H), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1 H, 9–H), 6.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H, 7–H), 3.62 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.32–3.40 (m, 1 H, 6–H), 2.75 (dd, *J* = 16.2, 10.5 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.59 (dd, *J* = 16.2, 1.2 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.47 (s, 3 H, 5'–CH<sub>3</sub>), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.2 (11a–C), 155.6 (8–C), 155.2 (2–C), 154.2 (4–C), 142.5 (3a'–C), 142.0 (2'–C), 141.7 (6a–C), 136.0 (10a–C), 133.6 (5'–C), 130.7 (7a'–C), 126.2 (6'–C), 124.6 (10–C), 119.6 (4'–C), 114.3 (9–C), 112.1 (7'–C), 110.3 (4a–C, 7–C), 41.3 (11–CH<sub>3</sub>), 40.7 (5–C), 32.9 (6–C), 21.5 (5'–CH<sub>3</sub>), 18.0 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. ESI–MS, *m/z*: 370 [M–1]<sup>-</sup>, 249 (100%). HRMS (Q–TOF–ESI): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 372.1819, encontrado: 372.1826.



**6,7,9,11–Tetrametil–4–(5–metil–1H–benzo[*d*]imidazol–1–il)–6,11–dihidro–5H–benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 22j.** De 1.0 g (2.61 mmoles)

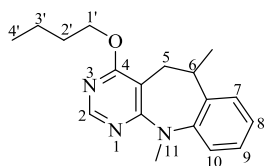
de la 5–alil–6–(5–metil–1H–benzo[*d*]imidazol–1–il)–4–((3,5–dimetilfenil)metilamino)pirimidina 20j en 7.0 mL (10.37 g, 107.9 mmoles) de ácido metanosulfónico, y después de 60 minutos de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.92 g (2.40 mmoles, 92%) de 22j, como un sólido blanco. p.f. 193–194 °C (hexano/acetato de etilo). Este compuesto eluyó de la columna cromatográfica con mezclas de hexano/acetato de etilo (desde 65:35 hasta 50:50). *R<sub>f</sub>* = 0.49 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR): ν<sub>max</sub> = 1559 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1532 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1441, 1400 (C–H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>), 1366 (C–H<sub>Me</sub>, δ<sub>s</sub>/C–N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.65 (s, 1 H, 2–H), 8.06 (s, 1 H, 2'–H), 7.63 (s, 1 H, 4'–H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 7'–H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1 H, 6'–H), 6.94 (s, 1 H, 10–H), 6.86 (s, 1 H, 8–H), 3.66 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.44–3.51 (m, 1 H, 6–H), 3.04 (dd, *J* = 16.7, 2.6 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.56 (dd, *J* = 16.7, 4.9 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 2.49 (s, 3 H, 5'–CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3 H, 9–CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.5 (11a–C), 155.5 (2–C), 155.5 (4–C), 144.7 (10a–C), 143.9 (3a'–C), 142.3 (2'–C), 136.5 (9–C), 135.9 (6a–C), 134.7 (7–C), 132.9 (5'–

C), 131.1 (7a'-C), 128.3 (8-C), 125.4 (6'-C), 123.3 (10-C), 120.3 (4'-C), 111.5 (7'-C), 109.7 (4a-C), 42.2 (11-CH<sub>3</sub>), 36.9 (5-C), 31.0 (6-C), 21.5 (5'-CH<sub>3</sub>), 21.0 (9-CH<sub>3</sub>), 20.2 (7-CH<sub>3</sub>), 14.8 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 383 (M<sup>+</sup>, 100), 382 (Φ<sub>1</sub>, 33), 368 (Φ<sub>2</sub>, 61), 354 (Φ<sub>4</sub>, 51), 207 (27). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 384.2183, encontrado: 384.2181.

## 6.19. PREPARACIÓN DE LAS 4-BUTOXI-6,11-DIMETIL-6,11-DIHI-DRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS 23a-f

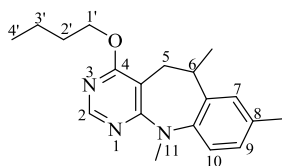
### Metodología general.

Sobre una disolución de la correspondiente 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a-c, 21c', 21e y 21g (1.0 mmol) en butanol (10 mL) se adicionó carbonato de cesio (2.0 mmoles), y se calentó a 130 °C hasta que se consumió el producto de partida. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbonato de cesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción de butanólisis se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, usando como eluente mezclas isocráticas de hexano/acetato de etilo, 91:9 para los compuestos 23a-c y 23e,f y 80:20, para el compuesto 24d.



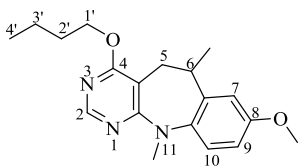
**4-Butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 23a.** De 0.150 g (0.58 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a, 0.38 g (1.16 mmoles) de carbonato de cesio, y después de 46 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.17 g (0.57 mmoles, 98%) de 23a, como una pasta amarilla.  $R_f$  = 0.41 (hexano/acetato de etilo 91:9). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1568 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1475, 1427, 1372 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1245 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1100 (C-O, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.31 (s, 1 H, 2-H), 7.20–7.27 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.11 (td,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 8-H), 4.28 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 1'-CH<sub>2</sub>-), 3.55–3.64 (m, 1 H, 6-H), 3.50 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.96 (dd,  $J$  = 17.2, 2.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.53 (dd,  $J$  =

17.2, 11.0 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.67–1.74 (m, 2 H, 2'-CH<sub>2</sub>-), 1.38–1.48 (m, 2 H, 3'-CH<sub>2</sub>-), 1.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.6$  (4-C), 160.5 (11a-C), 153.4 (2-C), 146.6 (10a-C), 140.8 (6a-C), 126.6 (9-C), 124.6 (8-C), 124.3 (7-C), 121.8 (10-C), 102.4 (4a-C), 66.4 (1'-CH<sub>2</sub>-), 39.6 (11-CH<sub>3</sub>), 36.4 (5-C), 32.6 (6-C), 31.1 (2'-CH<sub>2</sub>-), 19.3 (3'-CH<sub>2</sub>-), 18.7 (6-CH<sub>3</sub>), 13.9 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 297 (M<sup>+</sup>, 74), 282 ( $\Phi_1$ , 26), 268 ( $\Phi_2$ , 19), 240 ( $\Phi_3$ , 80), 226 ( $\Phi_4$ , 66), 212 ( $\Phi_5$ , 100). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O: 297.1841, encontrado: 297.1840.



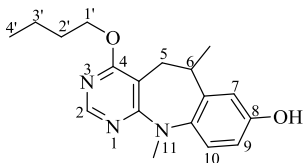
**4-Butoxi-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido-[5,4-*f*]azepina 23b.** De 0.150 g (0.55 mmoles) de la 4-cloro-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 21b, 0.36 g (1.10 mmoles) de carbonato de cesio, y después de 46 horas

de calentamiento, se obtuvieron 0.11 g (0.34 mmoles, 95%) de 23b, como un sólido blanco. p.f. 45–46 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.37$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1571/1501$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1473, 1424, 1365 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1246 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1097 (C-O, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.29$  (s, 1 H, 2-H), 7.05 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 10-H), 7.01 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1 H, 9-H), 7.00 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 7-H), 4.27 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 1'-CH<sub>2</sub>-O), 3.51–3.59 (m, 1 H, 6-H), 3.48 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.94 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.53 (dd,  $J = 17.2, 10.8$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.33 (s, 3 H, 8-CH<sub>3</sub>), 1.67–1.74 (m, 2 H, 2'-CH<sub>2</sub>-), 1.38–1.48 (m, 2 H, 3'-CH<sub>2</sub>-), 1.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.6$  (4-C), 160.6 (11a-C), 153.4 (2-C), 144.1 (10a-C), 140.5 (6a-C), 134.1 (8-C), 127.1 (9-C), 125.0 (7-C), 121.6 (10-C), 102.2 (4a-C), 66.3 (1'-CH<sub>2</sub>-), 39.5 (11-CH<sub>3</sub>), 36.4 (5-C), 32.6 (6-C), 31.1 (2'-CH<sub>2</sub>-), 21.0 (8-CH<sub>3</sub>), 19.3 (3'-CH<sub>2</sub>-), 18.6 (6-CH<sub>3</sub>), 13.9 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 311 (M<sup>+</sup>, 100), 296 ( $\Phi_1$ , 27), 282 ( $\Phi_2$ , 19), 254 ( $\Phi_3$ , 77), 240 ( $\Phi_4$ , 66), 226 ( $\Phi_5$ , 92). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O: 311.1998, encontrado: 311.1995.



**4-Butoxi-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]-pirimido[5,4-f]azepina 23c.**

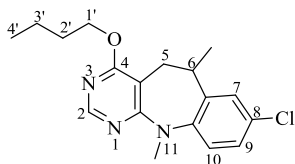
De 0.150 g (0.52 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21c, 0.34 g (1.04 mmoles) de carbonato de cesio, y después de 46 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.15 g (0.47 mmoles, 90%) de 23c, como una pasta amarilla.  $R_f = 0.26$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1571/1548$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1477, 1426, 1373 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1231 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1099/1036 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.28$  (s, 1 H, 2-H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, 10-H), 6.75 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, 7-H), 6.73 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1 H, 9-H), 4.27 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 1'-CH<sub>2</sub>-), 3.80 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.51-3.59 (m, 1 H, 6-H), 3.46 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.94 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.50 (dd,  $J = 17.2, 11.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.66-1.73 (m, 2 H, 2'-CH<sub>2</sub>-), 1.38-1.47 (m, 2 H, 3'-CH<sub>2</sub>-), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.6$  (4-C), 160.8 (11a-C), 156.5 (8-C), 153.4 (2-C), 142.3 (6a-C), 139.8 (10a-C), 122.7 (10-C), 110.8 (9-C), 110.2 (7-C), 102.0 (4a-C), 66.3 (1'-CH<sub>2</sub>-), 55.5 (8-OCH<sub>3</sub>), 39.6 (11-CH<sub>3</sub>), 36.4 (5-C), 32.6 (6-C), 31.1 (2'-CH<sub>2</sub>-), 19.3 (3'-CH<sub>2</sub>-), 18.6 (6-CH<sub>3</sub>), 13.9 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 327 (M<sup>+</sup>, 100), 312 ( $\Phi_1$ , 16), 298 ( $\Phi_2$ , 10), 270 ( $\Phi_3$ , 51), 256 ( $\Phi_4$ , 45), 242 ( $\Phi_5$ , 65). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 327.1947, encontrado: 327.1939.



**4-Butoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido-[5,4-f]azepin-8-ol 23d.**

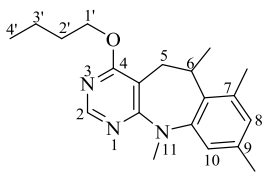
De 0.150 g (0.54 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-8-ol 21c', 0.21 g (1.09 mmoles) de carbonato de cesio, y después de 80 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.11 g (0.34 mmoles, 63%) de 23d, como un sólido blanco. p.f. 122-123 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.16$  (hexano/acetato de etilo 83:17). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3121$  (O-H, st, b), 1581/1547 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1469, 1429, 1374 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1227 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1096 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.29$  (s, 1 H, 2-H), 7.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 10-H), 6.69 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H, 7-H), 6.66 (dd,  $J = 8.5, 2.9$  Hz, 1 H, 9-H), 5.86 (sa, 1 H, 8-OH), 4.28 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 1'-CH<sub>2</sub>-),

3.50–3.57 (m, 1 H, 6–H), 3.46 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 2.93 (dd,  $J = 17.1, 2.4$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.49 (dd,  $J = 17.1, 11.1$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.67–1.74 (m, 2 H, 2'–CH<sub>2</sub>–), 1.40–1.47 (m, 2 H, 3'–CH<sub>2</sub>–), 1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.6$  (4–C), 160.8 (11a–C), 153.4 (2–C), 152.9 (8–C), 142.5 (6a–C), 139.5 (10a–C), 123.0 (10–C), 113.0 (9–C), 111.1 (7–C), 102.1 (4a–C), 66.4 (1'–CH<sub>2</sub>–), 39.6 (11–CH<sub>3</sub>), 36.4 (5–C), 32.4 (6–C), 31.1 (2'–CH<sub>2</sub>–), 19.2 (3'–CH<sub>2</sub>–), 18.5 (6–CH<sub>3</sub>), 13.8 (4'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 313 (M<sup>+</sup>, 79), 298 ( $\Phi_1$ , 16), 284 ( $\Phi_2$ , 12), 256 ( $\Phi_3$ , 61), 242 ( $\Phi_4$ , 56), 228 ( $\Phi_5$ , 100). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 313.1790, encontrado: 313.1786.



**4-Butoxi-8-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]-pirimido[5,4-*f*]azepina 23e.** De 0.150 g (0.51 mmoles) de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-*f*]azepina 21e, 0.33 g (1.02 mmoles) de carbonato de cesio, y

después de 46 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.17 g (0.50 mmoles, 99%) de 23e, como un sólido blanco. p.f. 69–71 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.31$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1567/1549$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1472, 1427, 1361 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 1245 (C–O<sub>arom</sub>, st), 1100 (C–O, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.30$  (s, 1 H, 2–H), 7.16 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1 H, 9–H), 7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 7–H), 7.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, 10–H), 4.28 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 1'–CH<sub>2</sub>–), 3.52–3.61 (m, 1 H, 6–H), 3.45 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 2.94 (dd,  $J = 17.2, 2.6$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.53 (dd,  $J = 17.2, 11.1$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.67–1.74 (m, 2 H, 2'–CH<sub>2</sub>–), 1.38–1.47 (m, 2 H, 3'–CH<sub>2</sub>–), 1.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 4'–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.7$  (4–C), 160.3 (11a–C), 153.5 (2–C), 145.2 (10a–C), 142.6 (6a–C), 129.8 (8–C), 126.5 (9–C), 124.5 (7–C), 123.1 (10–C), 102.3 (4a–C), 66.5 (1'–CH<sub>2</sub>–), 39.6 (11–CH<sub>3</sub>), 36.0 (5–C), 32.5 (6–C), 31.1 (2'–CH<sub>2</sub>–), 19.3 (3'–CH<sub>2</sub>–), 18.6 (6–CH<sub>3</sub>), 13.9 (4'–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 331 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 67), 316 ( $\Phi_1$ , 16), 302 ( $\Phi_2$ , 13), 274 ( $\Phi_3$ , 70), 260 ( $\Phi_4$ , 52), 246 ( $\Phi_5$ , 100). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O: 331.1451, encontrado: 331.1440.



**4-Butoxi-6,7,9,11-tetrametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f] azepina 23f.** De 0.150 g (0.52 mmoles) de la 4-cloro-6,7,9,11-tetrametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21g, 0.34 g (1.04 mmoles) de carbonato de cesio, y después

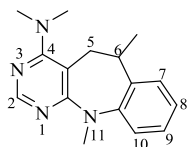
de 46 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.17 g (0.51 mmoles, 98%) de 23f, como una pasta amarilla.  $R_f = 0.16$  (hexano/acetato de etilo 91:9). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1564$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st, b), 1475, 1424, 1373 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1283 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1118 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.32$  (s, 1 H, 2-H), 6.85 (s, 1 H, 10-H), 6.77 (s, 1 H, 8-H), 4.29 (td,  $J = 6.6, 1.0$  Hz, 2 H, 1'-CH<sub>2</sub>-), 3.55–3.63 (m, 1 H, 6-H), 3.52 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 3.02 (dd,  $J = 17.2, 4.4$  Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.75 (dd,  $J = 17.2, 3.6$  Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.33 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.68–1.73 (m, 2 H, 2'-CH<sub>2</sub>-), 1.42–1.47 (m, 2 H, 3'-CH<sub>2</sub>-), 1.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.4$  (4-C), 159.7 (11a-C), 153.5 (2-C), 146.4 (10a-C), 135.8 (6a-C, 9-C), 134.7 (7-C), 127.3 (8-C), 122.7 (10-C), 100.8 (4a-C), 66.3 (1'-CH<sub>2</sub>-), 40.4 (11-CH<sub>3</sub>), 32.9 (5-C), 31.2 (2'-CH<sub>2</sub>-), 30.7 (6-C), 20.9 (9-CH<sub>3</sub>), 20.4 (7-CH<sub>3</sub>), 19.3 (3'-CH<sub>2</sub>-), 16.1 (6-CH<sub>3</sub>), 13.9 (4'-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 325 (M<sup>+</sup>, 100), 310 ( $\Phi_1$ , 39), 296 ( $\Phi_2$ , 26), 268 ( $\Phi_3$ , 67), 254 ( $\Phi_4$ , 52), 240 ( $\Phi_5$ , 64). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ : 325.2154, encontrado: 325.2155.

## 6.20. PREPARACIÓN DE LAS 4-(DIMETILAMINO)-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS 24a-h

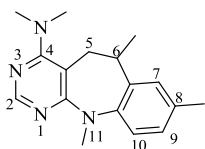
### Metodología general.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0.15 g de la correspondiente 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a-c, 21c', 21e, 21g y 21r,s en 5.0 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C, y acto seguido se le adicionaron 6.0–12 mL de una solución de hidróxido de potasio 2 M. Se continuó el calentamiento durante 3–5 horas adicionales. Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se llevó a la temperatura del ambiente, se trató con una solución

diluida de ácido clorhídrico hasta llevarla a un pH  $\approx$  8, y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). El extracto orgánico se lavó con suficiente agua (50 mL) para eliminar las trazas de DMF remanente, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna, usando como eluente una mezcla de hexano/acetato de etilo 5:1.

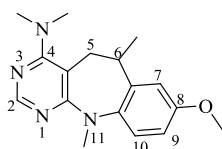


**4-(Dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 24a.** De 0.150 g (0.58 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a, 5.0 mL de dimetilformamida, 9.0 mL (1.01 g, 18 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 4 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.12 g (0.44 mmoles, 77%) de 24a, como un sólido blanco. p.f. 108–109 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.18 (hexano/acetato de etilo 83:17). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1556/1523 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1435, 1398 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1337  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.31 (s, 1 H, 2–H), 7.22–7.25 (m, 1 H, 9–H), 7.19–7.21 (m, 1 H, 7–H), 7.17–7.19 (m, 1 H, 10–H), 7.12–7.16 (m, 1 H, 8–H), 3.55 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.46–3.53 (m, 1 H, 6–H), 2.84 (s, 6 H, 4–N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.76 (dd,  $J$  = 15.9, 1.9 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.62 (dd,  $J$  = 15.9, 10.2 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.43 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.3 (4–C), 160.3 (11a–C), 153.3 (2–C), 145.8 (10a–C), 142.1 (6a–C), 126.6 (9–C), 124.7 (8–C), 123.2 (7–C), 122.9 (10–C), 102.6 (4a–C), 42.1 (5–C), 41.5 (4–N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.7 (11–CH<sub>3</sub>), 33.5 (6–C), 18.3 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 268 ( $\text{M}^+$ , 54), 253 ( $\Phi_1$ , 100), 239 ( $\Phi_2$ , 54), 223 ( $\Phi_3$ , 18). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : 268.1688, encontrado: 268.1678.

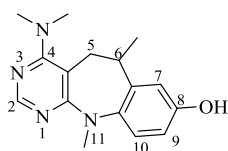


**4-(Dimetilamino)-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 24b.** De 0.150 g (0.55 mmoles) de la 4-cloro-6,8,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21b, 5.0 mL de dimetilformamida, 10 mL (1.12 g, 20 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 4 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.13 g (0.48 mmoles, 87%) de 24b, como un sólido amarillo. p.f. 88–89 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.28 (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1556/1526 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1448, 1398 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ),

1337 $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.30 (s, 1 H, 2-H), 7.07 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 10-H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.1, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 6.99 (sa, 1 H, 7-H), 3.52 (s, 3 H, 11- $\text{CH}_3$ ), 3.41–3.49 (m, 1 H, 6-H), 2.83 (s, 6 H, 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.74 (dd,  $J$  = 15.9, 1.7 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.60 (dd,  $J$  = 15.9, 10.4 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{B}$ ), 2.35 (s, 3 H, 8- $\text{CH}_3$ ), 1.41 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.3 (4-C), 160.4 (11a-C), 153.3 (2-C), 143.2 (10a-C), 141.8 (6a-C), 134.3 (8-C), 127.1 (9-C), 123.9 (7-C), 122.7 (10-C), 102.4 (4a-C), 42.2 (5-C), 41.5 (4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.7 (11- $\text{CH}_3$ ), 33.4 (6-C), 21.1 (8- $\text{CH}_3$ ), 18.3 (6- $\text{CH}_3$ ) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 282 ( $\text{M}^+$ , 44), 267 ( $\Phi_1$ , 100), 253 ( $\Phi_2$ , 52), 237 ( $\Phi_3$ , 15). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 283.1917, encontrado: 283.1918.

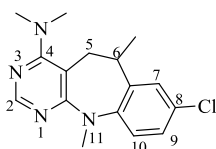


**4-(Dimetilamino)-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 24c.** De 0.150 g (0.52 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido [5,4-f]azepina 21c, 5.0 mL de dimetilformamida, 5.0 mL (0.56 g, 10 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 3 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.14 g (0.46 mmoles, 88%) de 24c, como un sólido blanco. p.f. 92–93 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.25 (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  = 1556 (C=N/C=C $_{\text{arom}}$ , st), 1523 (C=C $_{\text{arom}}$ , st), 1398 (C-H $_{\text{Me}}$ ,  $\delta_s$ ), 1442, 1338, 1232 (C-O $_{\text{arom}}$ , st), 1089/1032 (C-O, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.30 (s, 1 H, 2-H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.1, 0.9 Hz, 1 H, 10-H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.1, 2.8 Hz, 1 H, 9-H), 6.74 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.83 (s, 3 H, 8-O $\text{CH}_3$ ), 3.51 (s, 3 H, 11- $\text{CH}_3$ ), 3.41–3.49 (m, 1 H, 6-H), 2.83 (s, 6 H, 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.74 (dd,  $J$  = 15.9, 1.9 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{A}$ ), 2.60 (dd,  $J$  = 15.9, 10.4 Hz, 1 H, 5- $\text{H}_\text{B}$ ), 1.40 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6- $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.2 (4-C), 160.5 (11a-C), 156.7 (8-C), 153.3 (2-C), 143.6 (6a-C), 138.9 (10a-C), 123.9 (10-C), 110.8 (9-C), 109.3 (7-C), 102.1 (4a-C), 55.4 (8-O $\text{CH}_3$ ), 42.0 (5-C), 41.5 (4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.6 (11- $\text{CH}_3$ ), 33.4 (6-C), 18.2 (6- $\text{CH}_3$ ) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 298 ( $\text{M}^+$ , 59), 283 ( $\Phi_1$ , 100), 269 ( $\Phi_2$ , 59), 253 ( $\Phi_3$ , 18). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ : 298.1794, encontrado: 298.1792.



**4-(Dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-8-ol 24d.** De 0.150 g (0.54 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-8-ol

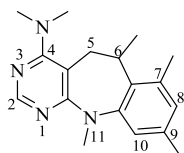
**21c'**, 5.0 mL de dimetilformamida, 8.0 mL (0.90 g, 16 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 4 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.13 g (0.45 mmoles, 83%) de **24d**, como un sólido blanco. p.f. 186–187 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.29$  (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3063$  (O–H, st, b), 1569 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1448, 1399 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1338, 1232 (C–O<sub>arom</sub>, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.29$  (s, 1 H, 2–H), 7.01–7.03 (m, 1 H, 10–H), 6.83 (sa, 1 H, 8–OH), 6.70 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H, 7–H), 6.69 (dd,  $J = 6.5, 2.8$  Hz, 1 H, 9–H), 3.51 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.38–3.46 (m, 1 H, 6–H), 2.85 (s, 6 H, 4–N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (dd,  $J = 15.9, 1.9$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.60 (dd,  $J = 15.9, 10.5$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.4$  (4–C), 160.9 (11a–C), 153.9 (8–C), 153.5 (2–C), 144.1 (6a–C), 138.6 (10a–C), 124.4 (10–C), 113.4 (9–C), 110.6 (7–C), 102.5 (4a–C), 42.5 (5–C), 41.8 (4–N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.1 (11–CH<sub>3</sub>), 33.6 (6–C), 18.5 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 284 (M<sup>+</sup>, 54), 269 ( $\Phi_1$ , 100), 255 ( $\Phi_2$ , 58), 239 ( $\Phi_3$ , 16). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O: 284.1637, encontrado: 284.1642.



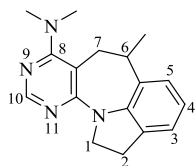
**8-Cloro-4-(dimetilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 24e.** De 0.150 g (0.51 mmoles) de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina

**21e**, 5.0 mL de dimetilformamida, 10 mL (1.12 g, 20 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 4 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.15 g (0.49 mmoles, 96%) de **24e**, como un sólido blanco. p.f. 108–109 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.25$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1555$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1521 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1450, 1396 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1347  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.29$  (s, 1 H, 2–H), 7.19 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1 H, 9–H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 7–H), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 10–H), 3.50 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 3.43–3.50 (m, 1 H, 6–H), 2.84 (s, 6 H, 4–N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 (dd,  $J = 16.0, 1.9$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.60 (dd,  $J = 16.0, 10.6$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.41 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.3$  (4–C), 160.1 (11a–C), 153.3 (2–

C), 144.4 (10a-C), 143.9 (6a-C), 130.0 (8-C), 126.5 (9-C), 124.2 (10-C), 123.5 (7-C), 102.3 (4a-C), 41.8 (5-C), 41.5 (4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.7 (11-CH<sub>3</sub>), 33.3 (6-C), 18.3 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 302 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 43), 287 (Φ<sub>1</sub>, 100), 273 (Φ<sub>2</sub>, 49), 257 (Φ<sub>3</sub>, 12). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 303.1371, encontrado: 303.1372.

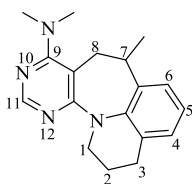


**4-(Dimetilamino)-6,7,9,11-tetrametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 24f.** De 0.15 g (0.52 mmoles) de la 4-cloro-6,7,9,11-tetrametil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21g, 5.0 mL de dimetil-formamida, 10 mL (1.12 g, 20 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 4 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.15 g (0.51, mmoles, 97%) de 24f, como una pasta incolora.  $R_f$  = 0.29 (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1554 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1526 (C=C<sub>arom</sub>, st), 1448, 1397 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1348, 1348 (C-N) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.33 (s, 1 H, 2-H), 6.86 (s, 1 H, 10-H), 6.79 (s, 1 H, 8-H), 3.56–3.60 (m, 1 H, 6-H), 3.53 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.84 (s, 6 H, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.91 (dd,  $J$  = 16.1, 3.3 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.81 (dd,  $J$  = 16.1, 4.9 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 2.34 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1.25 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.2 (4-C), 159.9 (11a-C), 153.5 (2-C), 146.0 (10a-C), 137.1 (6a-C), 135.9 (9-CH<sub>3</sub>), 134.2 (7-CH<sub>3</sub>), 127.4 (8-C), 123.2 (10-C), 100.8 (4a-C), 41.6 (4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11-CH<sub>3</sub>), 37.8 (5-C), 31.7 (6-C), 20.9 (9-CH<sub>3</sub>), 20.2 (7-CH<sub>3</sub>), 15.0 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 296 (M<sup>+</sup>, 53), 281 (Φ<sub>1</sub>, 73), 267 (Φ<sub>2</sub>, 100), 251 (Φ<sub>3</sub>, 18). HRMS (Q-TOF-ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 297.2074, encontrado: 297.2074.



**8-(Dimetilamino)-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*hi*]indol 24g.** De 0.150 g (0.55 mmoles) de la 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*hi*]indol 21r, 5.0 mL de dimetil-formamida, 9.0 mL (1.0 g, 18 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 5 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.13 g (0.46, mmoles, 84%) de 24g, como una pasta incolora.  $R_f$  = 0.21 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1555 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1425, 1360 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1331 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.37 (s, 1 H, 10-H), 7.06 (dd,  $J$  = 7.3, 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.83 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.26–4.40 (m, 2 H, 1-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.15–3.22 (m, 1 H, 6-H), 3.08–3.13 (m, 2 H, 2-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.00 (dd,  $J$  = 14.8, 7.5 Hz, 1 H, 7-H<sub>A</sub>), 2.88 (s, 6 H, 8-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.87 (dd,  $J$  = 14.8, 1.6 Hz, 1 H, 7-H<sub>B</sub>), 1.19 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.0 (8-C), 160.3 (11a-C), 154.4 (10-C), 142.0 (12a-C), 133.5 (2a-C), 131.8 (5a-C), 126.6 (5-C), 123.3 (3-C), 121.2 (4-C), 105.2 (7a-C), 51.4 (1-C), 42.5 (8-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.1 (6-C), 35.0 (7-C), 27.4 (2-C), 21.1 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 280 (M<sup>+</sup>, 43), 265 ( $\Phi_1$ , 100), 251 ( $\Phi_2$ , 31), 235 ( $\Phi_3$ , 13). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>: 280.1688, encontrado: 280.1682.

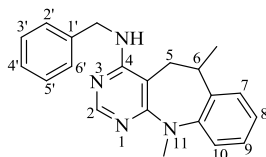


**9-(Dimetilamino)-7-metil-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirimido[5',4':6,7]-azepino[3,2,1-*ij*]quinolina 24h.** De 0.15 g (0.52 mmoles) de la 9-cloro-7-metil-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina 21s, 5.0 mL de dimetilformamida, 8.0 mL (0.90 g, 16 mmoles) de solución de hidróxido de potasio 2 M, y después de 5 horas de calentamiento, se obtuvieron 0.13 g (0.45, mmoles, 86%) de 24h, como una pasta amarilla.  $R_f$  = 0.17 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1569 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1482, 1448, 1397 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1340 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.28 (s, 1 H, 11-H), 7.05–7.09 (m, 1 H, 5-H), 7.01–7.03 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 5.01 (dt,  $J$  = 12.6, 4.2 Hz, 1 H, 1-H<sub>A</sub>), 3.48 (dq,  $J$  = 14.0, 7.0, 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.15 (ddd,  $J$  = 12.6, 10.7, 3.1 Hz, 1 H, 1-H<sub>B</sub>), 2.83–2.89 (m, 2 H, 3-H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.83 (s, 6 H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.80 (dd,  $J$  = 15.9, 2.0 Hz, 1 H, 8-H<sub>A</sub>), 2.60 (dd,  $J$  = 15.9, 10.5 Hz, 1 H, 8-H<sub>B</sub>), 2.06–2.14 (m, 1 H, 2-H<sub>A</sub>), 1.99–2.05 (m, 1 H, 2-H<sub>B</sub>), 1.42 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.6 (9-C), 159.5 (12a-C), 153.3 (11-C), 142.3 (13a-C), 141.5 (6a-C), 131.5 (3a-C), 127.4 (4-C), 124.2 (5-C), 120.7 (6-C), 103.2 (8a-C), 45.4 (1-C), 42.1 (8-C), 41.6 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.2 (7-C), 26.7 (3-C), 22.6 (2-C), 18.6 (7-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 294 (M<sup>+</sup>, 41), 279 ( $\Phi_1$ , 100), 265 ( $\Phi_2$ , 80), 249 ( $\Phi_3$ , 14). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>: 294.1844, encontrado: 294.1843.

## 6.21. PREPARACIÓN DE LAS 4-(BENCILAMINO)-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS 25a-e

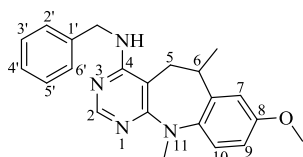
### Metodología general.

En sendos tubos de microondas de 10 mL se mezclaron la correspondiente 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a, 21c, 21e y 21r,s (1.0 mmol), con bencilamina (3.0 mmol) y DIPEA (3.0 mmoles). Cada una de las mezclas resultantes se purgó con argón, se selló el correspondiente tubo e inmediatamente se sometió a irradiación por microondas durante 45–90 min a 140 °C y con agitación, empleando una potencia máxima de 300 W. Cuando el producto de partida se consumió (control por CCF), la masa de reacción se disolvió en diclorometano y luego se purificó por cromatografía flash, usando sílica gel como fase estacionaria y como eluente, mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (90:10 hasta 80:20).



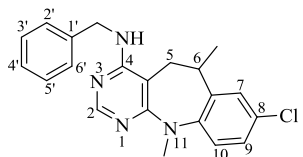
**4-(Bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 25a.** De 0.20 g (0.77 mmoles) de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 21a, 0.25 mL (0.25 g, 2.31 mmoles) de bencilamina, 0.40 mL (0.30 g, 2.31 mmoles) de DIPEA, y después de 90 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.20 g (0.61 mmoles, 79%) de 25a, como un sólido blanco. p.f. 110–112 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.23 (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3445 (N–H, st), 1570 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1445, 1404, 1330, 1117  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.30 (s, 1 H, 2–H), 7.24–7.34 (m, 5 H, 2'–H, 3'–H, 4'–H, 5'–H, 6'–H), 7.17–7.22 (m, 2 H, 7–H, 9–H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, 10–H), 7.08–7.13 (m, 1 H, 8–H), 4.66 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H, 4–NH–CH<sub>2</sub>–), 4.44 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 4–NH–), 3.72–3.81 (m, 1 H, 6–H), 3.48 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 2.68 (dd,  $J$  = 15.0, 2.7 Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.31 (dd,  $J$  = 15.0, 11.1 Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.45 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.9 (4–C), 159.0 (11a–C), 154.2 (2–C), 147.4 (10a–C), 140.2 (6a–C), 139.4 (1'–C), 128.7 (3'–C, 5'–C), 127.8 (2'–C, 6'–C), 127.4 (4'–C), 126.8 (9–C), 124.4 (8–C), 123.9 (7–C), 121.6 (10–C), 97.4 (4a–C), 45.7 (4–

NH-CH<sub>2</sub>-), 39.1 (11-CH<sub>3</sub>), 37.6 (5-C), 32.2 (6-C), 18.9 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 330 (M<sup>+</sup>, 17), 315 (Φ<sub>1</sub>, 11), 301 (Φ<sub>2</sub>, 100), 239 (Φ<sub>3</sub>, 34), 91 (Φ<sub>4</sub>, 43). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>: 330.1844, encontrado: 330.1838.



**4-(Bencilamino)-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 25b.** De 0.20 g (0.69 mmoles) de

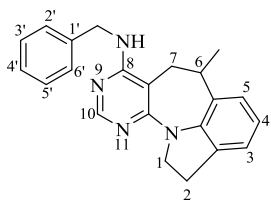
la 4-cloro-8-metoxi-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 21c, 0.23 mL (0.22 g, 2.07 mmoles) de bencilamina, 0.36 mL (0.27 g, 2.07 mmoles) de DIPEA, y después de 90 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.18 g (0.50 mmoles, 72%) de 25b, como un sólido blanco. p.f. 145–146 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.22 (hexano/acetato de etilo 75:25). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3454 (N-H, st), 1571/1502 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1445, 1400, 1334, 1235 (C-O<sub>arom</sub>, st), 1121, 1027 (C-O, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.29 (s, 1 H, 2-H), 7.28–7.35 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.26–7.28 (m, 1 H, 4'-H), 7.08–7.10 (m, 1 H, 10-H), 6.75 (dd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 4.65 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 4-NH-CH<sub>2</sub>-), 4.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 4-NH-), 3.80 (s, 3 H, 8-OCH<sub>3</sub>), 3.68–3.75 (m, 1 H, 6-H), 3.44 (s, 3 H, 11-CH<sub>3</sub>), 2.65 (dd, *J* = 15.1, 2.8 Hz, 1 H, 5-H<sub>A</sub>), 2.29 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>B</sub>), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.2 (4-C), 159.6 (11a-C), 156.8 (8-OCH<sub>3</sub>), 154.5 (2-C), 142.0 (6a-C), 140.9 (10a-C), 139.7 (1'-C), 129.0 (3'-C, 5'-C), 128.1 (2'-C, 6'-C), 127.6 (4'-C), 122.9 (10-C), 111.3 (9-C), 110.4 (7-C), 97.3 (4a-C), 55.8 (8-OCH<sub>3</sub>), 45.9 (4-NH-CH<sub>2</sub>-), 39.4 (11-CH<sub>3</sub>), 37.9 (5-C), 32.5 (6-C), 19.0 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 360 (M<sup>+</sup>, 36), 345 (Φ<sub>1</sub>, 13), 331 (Φ<sub>2</sub>, 100), 269 (Φ<sub>3</sub>, 46), 91 (Φ<sub>4</sub>, 26). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: 360.1950, encontrado: 360.1940.



**4-(Bencilamino)-8-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 25c.** De 0.20 g (0.68 mmoles) de la

4,8-dicloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 21e, 0.22 mL (0.22 g, 2.04 mmoles) de bencilamina, 0.36 mL (0.26 g, 2.04 mmoles) de DIPEA, y después de 45 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.16 g (0.45

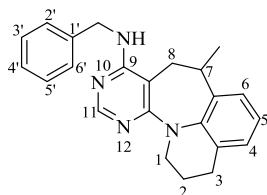
mmoles, 66%) de **25c**, como un sólido blanco. p.f. 145–146 °C (hexano/acetato de etilo). p.f. 139–140 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.21$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3451$  (N–H, st), 1576/1548 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1478, 1403, 1332, 1120  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.29$  (s, 1 H, 2–H), 7.31–7.35 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 7.28–7.31 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.24–7.28 (m, 1 H, 4'–H), 7.17 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1 H, 9–H), 7.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 7–H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 10–H), 4.66 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H, 4–NH–CH<sub>2</sub>–), 4.46 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, 4–NH–), 3.69–3.77 (m, 1 H, 6–H), 3.43 (s, 3 H, 11–CH<sub>3</sub>), 2.66 (dd,  $J = 15.2, 2.8$  Hz, 1 H, 5–H<sub>A</sub>), 2.29 (dd,  $J = 15.2, 11.2$  Hz, 1 H, 5–H<sub>B</sub>), 1.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.9$  (4–C), 158.7 (11a–C), 154.3 (2–C), 146.0 (10a–C), 142.0 (6a–C), 139.2 (1'–C), 129.6 (8–C), 128.7 (3'–C, 5'–C), 127.7 (2'–C, 6'–C), 127.4 (4'–C), 126.6 (9–C), 124.2 (7–C), 122.9 (10–C), 97.2 (4a–C), 45.6 (4–NH–CH<sub>2</sub>–), 39.1 (11–CH<sub>3</sub>), 37.2 (5–C), 32.1 (6–C), 18.8 (6–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 364 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 17), 349 ( $\Phi_1$ , 10), 335 ( $\Phi_2$ , 100), 273 ( $\Phi_3$ , 37), 91 ( $\Phi_4$ , 68). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$ : 364.1455, encontrado: 364.1441.



**8-(Bencilamino)-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]-azepino[3,2,1-*hi*]indol **25d**.** De 0.20 g (0.74 mmoles) del 8-cloro-6-metil-1,2,6,7-tetrahidropirimido[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*hi*]indol **21r**, 0.24 mL (0.24 g, 2.21 mmoles) de bencilamina, 0.38 mL (0.28 g, 2.21 mmoles) de DIPEA, y después de 60 minutos de

calentamiento, se obtuvieron 0.17 g (0.49 mmoles, 66%) de **25d**, como un sólido blanco. p.f. 142–143 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.21$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 3431$  (N–H, st), 1576/1558 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1432, 1373 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 1352, 1128  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.32$  (s, 1 H, 10–H), 7.31–7.36 (m, 4 H, 2'–H, 3'–H, 5'–H, 6'–H), 7.25–7.30 (m, 1 H, 4'–H), 7.04 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1 H, 3–H), 6.93 (dd,  $J = 7.4, 1.0$  Hz, 1 H, 5–H), 6.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, 4–H), 4.82 (t,  $J = 5.0$  Hz, 8–NH–), 4.74 (dd,  $J = 14.5, 5.2$  Hz, 8–NH–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 4.68 (dd,  $J = 14.5, 5.4$  Hz, 8–NH–CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–), 4.26–4.40 (m, 2 H, 1–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.32–3.39 (m, 1 H, 6–H), 3.06–3.17 (m, 2 H, 2–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.72 (dd,  $J = 15.0, 5.3$  Hz, 1 H, 7–H<sub>A</sub>), 2.68 (dd,  $J = 15.0, 2.6$  Hz, 1 H, 7–H<sub>B</sub>), 1.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 6–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.7$  (8–C), 158.4 (11a–C), 155.0 (10–C),

141.8 (12a-C), 139.5 (1'-C), 133.3 (2a-C), 130.9 (5a-C), 128.7 (3'-C, 5'-C), 127.9 (5-C), 127.7 (2'-C, 6'-C), 127.3 (4'-C), 123.0 (3-C), 120.5 (4-C), 96.9 (7a-C), 50.5 (1-C), 45.8 (8-NCH<sub>2</sub>-), 37.1 (6-C), 30.2 (7-C), 27.1 (2-C), 21.7 (6-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 342 (M<sup>+</sup>, 25), 327 (Φ<sub>1</sub>, 5), 313 (Φ<sub>2</sub>, 100), 251 (Φ<sub>3</sub>, 46), 91 (Φ<sub>4</sub>, 31). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>: 342.1844, encontrado: 342.1833.



**9-(Bencilamino)-7-metil-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirimido-[5',4':6,7]azepino[3,2,1-*ij*]quinolina 25e.** De 0.20 g (0.70 mmoles) de la 9-cloro-7-metil-2,3,7,8-tetrahidro-1H-pirimido[5',4':6,7]-azepino[3,2,1-*ij*]quinolina 21s, 0.23 mL (0.22 g, 2.10 mmoles) de

bencilamina, 0.37 mL (0.27 g, 2.10 mmoles) de DIPEA, y después de 90 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.17 g (0.48 mmoles, 68%) de 25e, como un sólido blanco. p.f. 143–144 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.15 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 3371 (N–H st), 1570 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1446 (CH<sub>2</sub>, sc), 1373 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st), 1358, 1127 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.27 (s, 1 H, 11–H), 7.29–7.34 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.24–7.28 (m, 1 H, 4'-H), 6.98–7.05 (m, 3 H, 4–H, 5–H, 6–H), 4.77 (dt, *J* = 12.7, 3.7 Hz, 1 H, 1–H<sub>A</sub>), 4.61–4.70 (m, 2 H, 9–NH–CH<sub>2</sub>-), 4.45 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, 9–NH-), 3.72 (dq, *J* = 13.9, 7.0, 2.8 Hz, 1 H, 7–H), 3.17 (ddd, *J* = 12.7, 11.3, 2.5 Hz, 1 H, 1–H<sub>B</sub>), 2.81–2.94 (m, 2 H, 3–H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.69 (dd, *J* = 15.1, 2.8 Hz, 1 H, 8–H<sub>A</sub>), 2.33 (dd, *J* = 15.1, 11.1 Hz, 1 H, 8–H<sub>B</sub>), 2.16–2.28 (m, 1 H, 2–H<sub>A</sub>), 1.95–2.04 (m, 1 H, 2–H<sub>B</sub>), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.4 (9–C), 158.7 (12a–C), 154.4 (11–C), 144.1 (13a–C), 140.2 (6a–C), 139.7 (1'-C), 131.1 (3a–C), 129.0 (3'-C, 5'-C), 128.1 (4–C), 128.0 (2'-C, 6'-C), 127.6 (4'-C), 124.2 (5–C), 121.5 (6–C), 97.8 (8a–C), 46.0 (1–C), 45.7 (9–NH–CH<sub>2</sub>-), 38.1 (8–C), 32.3 (7–C), 27.0 (3–C), 22.0 (2–C), 19.4 (7–CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 356 (M<sup>+</sup>, 21), 341 (Φ<sub>1</sub>, 6), 327 (Φ<sub>2</sub>, 100), 265 (Φ<sub>3</sub>, 29), 91 (Φ<sub>4</sub>, 17). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>: 356.2001, encontrado: 356.1992.

## **6.22. PREPARACIÓN DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHI-DRO-7H-[1,2,4]TRIAZOLO [4',3':1,6]PIRIMIDO[4,5-*b*]BENZO[*f*]AZEPINA 26a**

### **Metodología.**

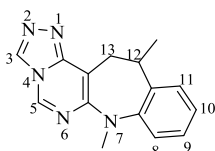
#### **Etapa 1. Preparación de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina precursora**

A una disolución de la correspondiente 6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 21a (4 mmoles) en etanol (20 mL), se adicionó exceso de hidracina monohidratada (28 mmoles), y luego se calentó a reflujo hasta que el producto de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo finamente picado y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con suficiente agua (2x50 mL) para eliminar el exceso de hidracina, y se recogió sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo orgánico correspondiente a cada la hidracinas esperada, que se aisló como una pasta marrón, se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de la síntesis programada; estas hidracina tampoco fue caracterizada espectroscópicamente.

#### **Etapa 2. Preparación de la 7,12-Dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26a**

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad se disolvieron 0.25 g (0.98 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina en metanol (5 mL). Sobre esta disolución y en agitación, se adicionaron 1.07 mL (1.04 g, 9.79 mmoles) de ortoformiato de trimetilo y 0.019 g (0.10 mmoles) de APTS.H<sub>2</sub>O en 5 mL de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas, después de las cuales se dejó que alcanzara la temperatura del ambiente y se le adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), se lavó con

salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El crudo se filtró a través de sílica gel, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo remanente se sometió a purificación por cromatografía flash, empleando como fase estacionaria sílica gel y como eluente, una mezcla isocrática de diclorometano/metanol 96:4.



**7,12-Dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido-[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26a.** Se obtuvieron 0.11 g (0.40 mmoles, 41%), como un sólido marrón. p.f. 124–125 °C (etanol).  $R_f = 0.22$  (diclorometano/metanol 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1618/1598/1541$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1452, 1377 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.74$  (s, 1 H, 5–H), 8.71 (s, 1 H, 3–H), 7.26–7.28 (m, 1 H, 11–H), 7.22–7.26 (m, 1 H, 9–H), 7.20 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1 H, 8–H), 7.15 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1 H, 10–H), 3.65–3.72 (m, 1 H, 12–H), 3.57 (s, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>), 3.50 (dd,  $J = 17.6, 2.5$  Hz, 1 H, 13–H<sub>A</sub>), 3.11 (dd,  $J = 17.6, 10.3$  Hz, 1 H, 13–H<sub>B</sub>), 1.51 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 12–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.5$  (4a–C), 148.5 (6a–C), 147.0 (7a–C), 140.5 (11a–C), 132.2 (3–C), 131.8 (5–C), 126.7 (9–C), 125.3 (11–C), 124.9 (10–C), 121.8 (8–C), 100.3 (13a–C), 40.1 (7–CH<sub>3</sub>), 36.7 (13–C), 33.3 (12–C), 18.5 (12–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 265 (M<sup>+</sup>, 100), 250 ( $\Phi_1$ , 37), 238 ( $\Phi_3$ , 43), 236 ( $\Phi_2$ , 13), 223 ( $\Phi_4$ , 78), 144 (19), 77 (16). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>: 265.1327, encontrado: 265.1317.

### 6.23. SÍNTESIS DE LAS 3-ARIL-7,12-DIMETIL-12,13-DIHI-DRO-7H-[1,2,4]TRIAZOLO[4',3':1,6]PIRIMIDO[4,5-*b*]BENZO[*f*]AZEPINAS 26b-p

#### Metodología general.

#### **Etapa 1. Preparación de las 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina precursoras**

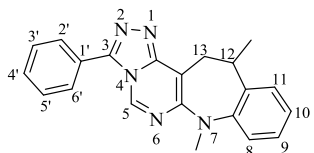
A una disolución de la correspondiente 6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 22a,c,h (4 mmoles) en etanol (20 mL), se adicionó exceso de hidracina monohidratada (28

mmoles), y luego se calentó a reflujo hasta que el producto de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo finamente picado y, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con suficiente agua (2x50 mL) para eliminar el exceso de hidracina, y se recogieron sobre sulfato de sodio anhidro en Erlenmeyers. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo orgánico correspondiente a cada una de las hidracinas esperadas, que se aislaron como pastas marrones, se usaron sin purificación adicional en la siguiente etapa de la síntesis programada; estas hidracinas tampoco fueron caracterizadas espectroscópicamente.

## **Etapa 2. Preparación de las 3-*aril*-7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo-[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepinas 26b-p**

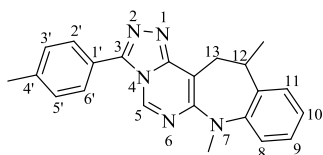
En sendos tubos de un sintetizador en paralelo se mezclaron en etanol (5.0 mL), las 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas (1.0 mmol) con los aldehídos aromáticos seleccionados (1.25 mmoles). Sobre cada una de las mezclas de reacción se adicionaron 2 gotas de ácido acético glacial, se sellaron los tubos y, a continuación, se calentaron a reflujo hasta que las hidracinas de partida se consumieron (4 horas, control por CCF). El etanol se eliminó a presión reducida, los residuos orgánicos que quedaron se lavaron con suficiente agua para eliminar el ácido acético, y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el disolvente se eliminó en el rotoevaporador a presión reducida. Los residuos orgánicos que quedaron (hidrazonas) se disolvieron nuevamente en etanol (5 mL), y sobre cada una de las disoluciones se adicionó cloruro férrico hexahidratado (FeCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O, 5 mol %), después de lo cual se calentaron a 70 °C durante 8 horas (control por CCF). Después de que se comprobó que la correspondiente hidrazona se había consumido, la masa de reacción se vertió sobre hielo picado, y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con suficiente agua y luego fueron recogidas sobre sulfato de sodio anhidro en un Erlenmeyer. El disolvente se eliminó a presión reducida, y cada uno de los crudos de la reacción se purificó por cromatografía flash sobre sílica gel, empleando como

eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo con aumento gradual del gradiente de la polaridad (95:5 hasta 90:10).



**7,12-Dimetil-3-fenil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo-[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26b**.** De 0.25 g (0.98

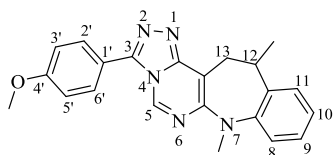
mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.12 mL (0.13 g, 1.22 mmoles) de benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento a reflujo, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub> (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.22 g (0.64 mmoles, 65%) de **26b**, como un sólido blanco. p.f. 195–196 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.35 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1617/1538 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1493, 1468, 1370 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.02 (s, 1 H, 5-H), 8.23–8.28 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.46–7.50 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.28 (da, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.22–7.26 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 7.16 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1 H, 10-H), 3.69–3.77 (m, 1 H, 12-H), 3.60 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.51 (dd, *J* = 17.3, 2.6 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.12 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.4 (3-C), 155.4 (4a-C), 151.2 (6a-C), 147.0 (7a-C), 140.6 (11a-C), 135.3 (5-C), 130.5 (4'-C), 130.4 (1'-C), 128.7 (3'-C, 5'-C), 127.6 (2'-C, 6'-C), 126.8 (9-C), 124.9 (10-C), 124.8 (11-C), 121.9 (8-C), 103.2 (13a-C), 40.3 (7-CH<sub>3</sub>), 37.4 (13-C), 33.1 (12-C), 18.5 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 341 (M<sup>+</sup>, 100), 326 (Φ<sub>1</sub>, 57), 314 (Φ<sub>3</sub>, 21), 312 (Φ<sub>2</sub>, 8), 299 (Φ<sub>4</sub>, 31), 77 (23). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>: 341.1640, encontrado: 341.1635.



**7,12-Dimetil-3-(*p*-tolil)-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo-[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina **26c**.** De 0.25 g (0.98

mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.15 g (1.22 mmoles) de 4-metilbenzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.16 g (0.44 mmoles, 45%) de **26c**, como un sólido blanco. p.f. 163–

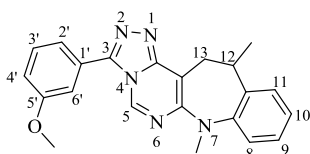
164 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.25$  (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1620/1544$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1492, 1469, 1374 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.99$  (sa, 1 H, 5-H), 8.13 (da,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.21–7.28 (m, 5 H, 8-H, 9-H, 11-H, 3'-H, 5'-H), 7.13–7.16 (m, 1 H, 10-H), 3.67–3.76 (m, 1 H, 12-H), 3.59 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd,  $J = 17.0, 2.0$  Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.10 (dd,  $J = 17.0, 10.5$  Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 2.41 (s, 3 H, 4'-CH<sub>3</sub>), 1.53 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.5$  (3-C), 155.3 (4a-C), 151.2 (6a-C), 147.0 (7a-C), 140.6 (11a-C), 140.5 (4'-C), 135.2 (5-C), 129.3 (3'-C, 5'-C), 127.8 (1'-C), 127.6 (2'-C, 6'-C), 126.7 (9-C), 124.9 (11-C), 124.7 (10-C), 121.9 (8-C), 103.2 (13a-C), 40.1 (7-CH<sub>3</sub>), 37.3 (13-C), 33.2 (12-C), 21.5 (4'-CH<sub>3</sub>), 18.5 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355 (M<sup>+</sup>, 100), 340 ( $\Phi_1$ , 65), 328 ( $\Phi_3$ , 23), 326 ( $\Phi_2$ , 11), 313 ( $\Phi_4$ , 34), 91 (17). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: 355.1797, encontrado: 355.1787.



**3-(4-Metoxifenil)-7,12-dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]-triazolo [4',3':1,6]pirimido[4,5-b]benzo[f]azepina 26d.** De 0.25 g (0.98 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo- [b]pirimido[5,4-f]azepina , 0.15 mL (0.17

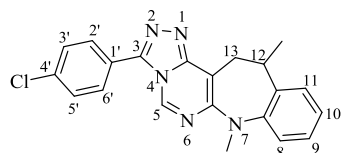
g, 1.22 mmoles) de *p*-anisaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.12 g (0.31 mmoles, 32%) de 26d, como un sólido blanco. p.f. 170–171 °C (hexano/ acetato de etilo).  $R_f = 0.29$  (hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1619/1582/1524$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1495, 1463, 1377 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1112 (C-O, st), 1021 (C-O<sub>arom</sub>, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.98$  (s, 1 H, 5-H), 8.16–8.20 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.24–7.28 (m, 2 H, 9-H, 11-H), 7.22 (dda,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1 H, 8-H), 7.13–7.17 (m, 1 H, 10-H), 6.96–7.00 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.86 (s, 3 H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.67–3.77 (m, 1 H, 12-H), 3.59 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd,  $J = 17.2, 2.3$  Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.09 (dd,  $J = 17.2, 10.5$  Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.3$  (3-C), 161.5 (4'-C), 155.4 (4a-C), 151.2 (6a-C), 147.0 (7a-C), 140.6 (11a-C), 135.1 (5-C), 129.2 (2'-C, 6'-C), 126.7 (9-C), 124.9 (11-C), 124.7

(10-C), 123.2 (1'-C), 121.9 (8-C), 114.0 (3'-C, 5'-C), 103.1 (13a-C), 55.3 (4'-OCH<sub>3</sub>), 40.2 (7-CH<sub>3</sub>), 37.3 (13-C), 33.2 (12-C), 18.5 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 100), 356 (Φ<sub>1</sub>, 62), 344 (Φ<sub>3</sub>, 18), 342 (Φ<sub>2</sub>, 12), 329 (Φ<sub>4</sub>, 29). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 371.1746, encontrado: 371.1749.



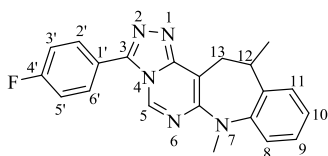
**3-(3-Metoxifenil)-7,12-dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26e.** De 0.25 g (0.98 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.15 mL (0.17 g, 1.22 mmoles) de

*m*-anisaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.29 g (0.77 mmoles, 79%) de 26e, como un sólido beige. p.f. 153–154 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.33 (hexano/acetato de etilo 85:15). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1615/1532 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1492, 1461, 1377 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st), 1110 (C-O, st), 1048 (C-O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.92 (s, 1 H, 5-H), 7.76 (dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.70 (dd,  $J$  = 2.6, 1.4 Hz, 1 H, 2'-H), 7.29 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.17–7.19 (m, 1 H, 11-H), 7.14–7.18 (m, 1 H, 9-H), 7.12–7.15 (m, 1 H, 8-H), 7.04–7.08 (m, 1 H, 10-H), 6.93 (ddd,  $J$  = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1 H, 4'-H), 3.82 (s, 3 H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.59–3.67 (m, 1 H, 12-H), 3.51 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.42 (dd,  $J$  = 17.2, 2.5 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.02 (dd,  $J$  = 17.2, 10.4 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.45 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.3 (3-C), 159.8 (3'-C), 155.3 (4a-C), 151.2 (6a-C), 147.0 (7a-C), 140.6 (11a-C), 135.2 (5-C), 131.9 (1'-C), 129.7 (5'-C), 126.7 (9-C), 124.9 (11-C), 124.8 (10-C), 121.9 (8-C), 120.2 (6'-C), 117.0 (4'-C), 112.12 (2'-C), 103.2 (13a-C), 55.4 (3'-OCH<sub>3</sub>), 40.2 (7-CH<sub>3</sub>), 37.3 (13-C), 33.2 (12-C), 18.5 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 100), 356 (Φ<sub>1</sub>, 59), 344 (Φ<sub>3</sub>, 25), 342 (Φ<sub>2</sub>, 10), 329 (Φ<sub>4</sub>, 28). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 371.1746, encontrado: 371.1740.



**3-(4-Clorofenil)-7,12-dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]-triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26f.** De

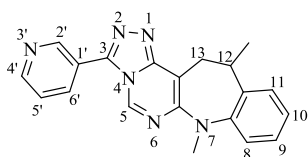
0.25 g (0.98 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.14 g (1.22 mmoles) de 4-cloro-benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.23 g (0.61 mmoles, 62%) de 26f, como un sólido blanco. p.f. 198–199 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.39 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1617/1599/1537 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1492, 1472, 1381 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.99 (s, 1 H, 5–H), 8.17–8.19 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H), 7.42–7.45 (m, 2 H, 3'–H, 5'–H), 7.23–7.28 (m, 2 H, 9–H, 11–H), 7.22 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H, 8–H), 7.15 (td, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1 H, 10–H), 3.67–3.75 (m, 1 H, 12–H), 3.59 (s, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>), 3.48 (dd, *J* = 17.2, 2.5 Hz, 1 H, 13–H<sub>A</sub>), 3.08 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1 H, 13–H<sub>B</sub>), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 12–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.4 (3–C), 155.4 (4a–C), 151.3 (6a–C), 146.9 (7a–C), 140.6 (11a–C), 136.4 (4'–C), 135.2 (5–C), 129.1 (1'–C), 128.9 (2'–C, 3'–C, 5'–C, 6'–C), 126.8 (9–C), 124.9 (10–C, 11–C), 121.9 (8–C), 103.2 (13a–C), 40.3 (7–CH<sub>3</sub>), 37.4 (13–C), 33.2 (12–C), 18.5 (12–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 375 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 360 (Φ<sub>1</sub>, 63), 348 (Φ<sub>3</sub>, 35), 346 (Φ<sub>2</sub>, 11), 333 (Φ<sub>4</sub>, 32). HRMS (EI–MS): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>: 375.1251, encontrado: 375.1245.



**3-(4-Flúorfenil)-7,12-dimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]-triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26g.** De

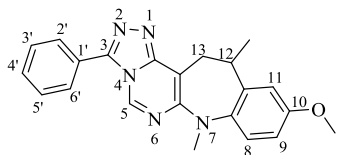
0.25 g (0.98 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.13 mL (0.15 g, 1.22 mmoles) de 4-flúor-benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.24 g (0.67 mmoles, 68%) de 26g, como un sólido blanco. p.f. 222–223 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.37 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1619/1599/1543 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1492, 1472, 1382 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.00 (s, 1 H, 5–H), 8.22–8.26 (m, 2 H, 2'–H, 6'–H),

7.24–7.29 (m, 2 H, 9–H, 11–H), 7.22–7.24 (m, 1 H, 8–H), 7.13–7.18 (m, 3 H, 10–H, 3'–H, 5'–H), 3.68–3.76 (m, 1 H, 12–H), 3.60 (s, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd,  $J = 17.2, 2.4$  Hz, 1 H, 13–H<sub>A</sub>), 3.09 (dd,  $J = 17.2, 10.5$  Hz, 1 H, 13–H<sub>B</sub>), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 12–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.5$  (3–C), 164.3 (d,  $J = 249.9$  Hz, 4'–C), 155.4 (4a–C), 151.3 (6a–C), 146.9 (7a–C), 140.6 (11a–C), 135.2 (5–C), 129.7 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2'–C, 6'–C), 126.8 (9–C, 1'–C), 124.9 (10–C), 124.9 (11–C), 121.9 (8–C), 115.7 (d,  $J = 21.7$  Hz, 3'–C, 5'–C), 103.2 (13a–C), 40.2 (7–CH<sub>3</sub>), 37.4 (13–C), 33.2 (12–C), 18.5 (12–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 359 (M<sup>+</sup>, 100), 344 ( $\Phi_1$ , 62), 332 ( $\Phi_3$ , 19), 330 ( $\Phi_2$ , 11), 317 ( $\Phi_4$ , 31). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>: 359.1546, encontrado: 359.1537.

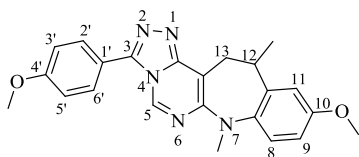


**7,12-Dimetil-3-(piridin-3-il)-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-b]benzo[f]azepina 26h.** De 0.25 g (0.98 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina, 0.11 mL (0.13 g, 1.22 mmoles)

de 3-piridincarboxaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.049 mmoles), se obtuvieron 0.25 g (0.72 mmoles, 74%) de 26h, como un sólido amarillo. p.f. 173–174 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f = 0.38$  (hexano/acetato de etilo 67:33). IR (ATR):  $\nu_{\max} = 1617/1598/1543$  (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1491, 1472, 1395 (CH<sub>3</sub>,  $\delta_s$ ) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.46$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, 2'–H), 9.03 (s, 1 H, 5–H), 8.70 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1 H, 4'–H), 8.50 (dt,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1 H, 6'–H), 7.40 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1 H, 5'–H), 7.24–7.29 (m, 1 H, 9–H), 7.28 (da,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 11–H), 7.23 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1 H, 8–H), 7.17 (td,  $J = 7.4, 2.0$  Hz, 1 H, 10–H), 3.68–3.76 (m, 1 H, 12–H), 3.61 (s, 3 H, 7–CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd,  $J = 17.3, 2.5$  Hz, 1 H, 13–H<sub>A</sub>), 3.11 (dd,  $J = 17.3, 10.5$  Hz, 1 H, 13–H<sub>B</sub>), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 12–CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.1$  (3–C), 155.4 (4a–C), 151.4 (6a–C), 151.2 (4'–C), 149.0 (2'–C), 146.8 (7a–C), 140.6 (11a–C), 135.3 (5–C), 134.9 (6'–C), 126.8 (9–C), 126.7 (1'–C), 125.0 (10–C), 124.9 (11–C), 123.5 (5'–C), 122.0 (8–C), 103.2 (13a–C), 40.3 (7–CH<sub>3</sub>), 37.4 (13–C), 33.2 (12–C), 18.4 (12–CH<sub>3</sub>) ppm. GC–MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 342 (M<sup>+</sup>, 100), 327 ( $\Phi_1$ , 61), 315 ( $\Phi_3$ , 21), 313 ( $\Phi_2$ , 21), 300 ( $\Phi_4$ , 32). HRMS (EI–MS):  $m/z$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>: 342.1593, encontrado: 342.1588.

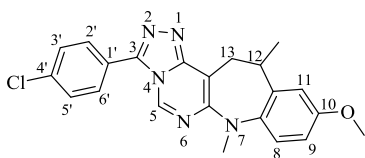


**7,12-Dimetil-3-fenil-10-metoxi-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]-triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26i.** De 0.25 g (0.88 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.11 mL (0.11 g, 1.10 mmoles) de benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (12 mg, 0.044 mmoles), se obtuvieron 0.21 g (0.55 mmoles, 63%) de 26i, como un sólido beige. p.f. 181–182 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.22 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  = 1616/1583/1540 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1492, 1468, 1392 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1112 (C-O, st), 1029 (C-O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.00 (s, 1 H, 5-H), 8.22–8.26 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.44–7.50 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.81 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.76 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1 H, 9-H), 3.83 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.63–3.71 (m, 1 H, 12-H), 3.56 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.49 (dd, *J* = 17.2, 2.5 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.07 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.3 (3-C), 156.7 (10-C), 155.4 (4a-C), 151.6 (6a-C), 142.2 (11a-C), 140.1 (7a-C), 135.2 (5-C), 130.6 (1'-C), 130.3 (4'-C), 128.6 (3'-C, 5'-C), 127.6 (2'-C, 6'-C), 122.9 (8-C), 111.1 (9-C), 110.7 (11-C), 102.7 (13a-C), 55.5 (10-OCH<sub>3</sub>), 40.2 (7-CH<sub>3</sub>), 37.4 (13-C), 33.2 (12-C), 18.3 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 371 (M<sup>+</sup>, 100), 356 (Φ<sub>1</sub>, 49), 344 (Φ<sub>3</sub>, 16), 342 (Φ<sub>2</sub>, 9), 329 (Φ<sub>4</sub>, 23). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: 371.1746, encontrado: 371.1734.



**7,12-Dimetil-10-metoxi-3-(4-metoxifenil)-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26j.** De 0.25 g (0.88 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.13 mL (0.15 g, 1.10 mmoles) de *p*-anisaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (12 mg, 0.044 mmoles), se obtuvieron 0.09 g (0.22 mmoles, 25%) de 26j, como un sólido blanco. p.f. 127–129 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.24

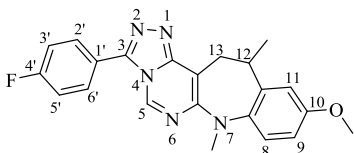
(hexano/acetato de etilo 80:20). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1612/1582/1524 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1490, 1468, 1390 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1119 (C-O, st), 1028 (C-O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.96 (s, 1 H, 5-H), 8.16–8.20 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.14 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.96–7.00 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.81 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.7, 3.0 Hz, 1 H, 9-H), 3.86 (s, 3 H, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.62–3.71 (m, 1 H, 12-H), 3.55 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.47 (ddd,  $J$  = 17.2, 2.1, 0.4 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.05 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.6, 0.7 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.50 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.2 (3-C), 161.5 (4'-C), 156.7 (10-C), 155.3 (4a-C), 151.6 (6a-C), 142.2 (11a-C), 140.1 (7a-C), 135.1 (5-C), 129.2 (2'-C, 6'-C), 123.1 (1'-C), 122.9 (8-C), 114.0 (3'-C, 5'-C), 111.1 (9-C), 110.7 (11-C), 102.5 (13a-C), 55.5 (10-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (4'-OCH<sub>3</sub>), 40.2 (7-CH<sub>3</sub>), 37.4 (13-C), 33.2 (12-C), 18.3 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 401 (M<sup>+</sup>, 100), 386 ( $\Phi_1$ , 38), 374 ( $\Phi_3$ , 13), 372 ( $\Phi_2$ , 7), 359 ( $\Phi_4$ , 18). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 401.1852, encontrado: 401.1845.



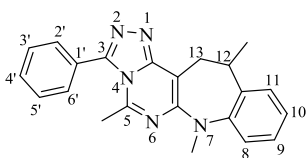
**3-(4-Clorofenil)-7,12-dimetil-10-metoxi-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-b]benzo[f]azepina 26k.** De 0.25 g (0.88 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-

f]azepina, 0.15 g (1.10 mmoles) de 4-clorobenzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (12 mg, 0.044 mmoles), se obtuvieron 0.19 g (0.46 mmoles, 53%) de **26k**, como un sólido blanco. p.f. 167–168 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.28 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1616/1581/1533 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1491, 1474, 1395 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1117 (C-O, st), 1026 (C-O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.97 (s, 1 H, 5-H), 8.15–8.19 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.41–7.44 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.14 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.81 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H, 11-H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.7, 2.9 Hz, 1 H, 9-H), 3.82 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.70 (m, 1 H, 12-H), 3.56 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.45 (dd,  $J$  = 17.3, 2.3 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.04 (dd,  $J$  = 17.3, 10.5 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.50 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.6 (3-C), 157.0 (10-C),

155.7 (4a-C), 151.9 (6a-C), 142.5 (11a-C), 140.3 (7a-C), 136.7 (4'-C), 135.5 (5-C), 129.5 (1'-C), 129.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C), 123.3 (8-C), 111.5 (9-C), 111.0 (11-C), 102.9 (13a-C), 55.8 (10-OCH<sub>3</sub>), 40.6 (7-CH<sub>3</sub>), 37.7 (13-C), 33.5 (12-C), 18.6 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 405 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 390 (Φ<sub>1</sub>, 44), 378 (Φ<sub>3</sub>, 17), 376 (Φ<sub>2</sub>, 9), 363 (Φ<sub>4</sub>, 21). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O: 405.1356, encontrado: 405.1343.

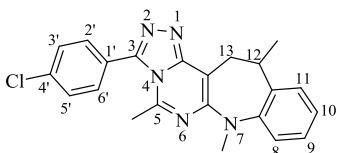


**3-(4-Flúorfenil)-7,12-dimetil-10-metoxi-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26l.** De 0.25 g (0.88 mmoles) de la 4-hidracinil-6,11-dimetil-8-metoxi-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.12 mL (0.14 g, 1.10 mmoles) de 4-flúorbenzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (12 mg, 0.044 mmoles), se obtuvieron 0.20 g (0.53 mmoles, 60%) de 26l, como un sólido blanco. p.f. 215–216 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.22 (hexano/acetato de etilo 90:10). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1620/1606/1534 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1493, 1473, 1393 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ ), 1116 (C-O, st), 1031 (C-O<sub>arom</sub>, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.97 (s, 1 H, 5-H), 8.20–8.25 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.11–7.17 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 8-H), 6.81 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H, 11-H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.7, 2.9 Hz, 1 H, 9-H), 3.82 (s, 3 H, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.62–3.68 (m, 1 H, 12-H), 3.55 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.46 (dd,  $J$  = 17.2, 2.4 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.05 (dd,  $J$  = 17.2, 10.6 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 1.50 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.5 (3-C), 164.2 (d,  $J$  = 249.9 Hz, 4'-C), 156.7 (10-C), 155.4 (4a-C), 151.6 (6a-C), 142.2 (11a-C), 140.0 (7a-C), 135.2 (5-C), 129.6 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2'-C, 6'-C), 126.9 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1'-C), 123.0 (8-C), 115.6 (d,  $J$  = 21.8 Hz, 3'-C, 5'-C), 111.1 (9-C), 110.7 (11-C), 102.6 (13a-C), 55.5 (10-OCH<sub>3</sub>), 40.3 (7-CH<sub>3</sub>), 37.3 (13-C), 33.2 (12-C), 18.3 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 389 (M<sup>+</sup>, 100), 374 (Φ<sub>1</sub>, 48), 362 (Φ<sub>3</sub>, 15), 360 (Φ<sub>2</sub>, 8), 347 (Φ<sub>4</sub>, 25). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O: 389.1652, encontrado: 389.1643.



**3-Fenil-5,7,12-trimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]triazolo-  
[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26m.** De 0.25 g (0.93  
mmoles) de la 4-hidracinil-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5*H*-  
benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]-azepina , 0.12 mL (0.12 g, 1.16 mmoles)

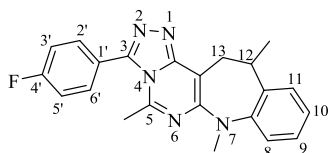
de benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.046 mmoles), se obtuvieron 0.17 g (0.48 mmoles, 52%) de 26m, como un sólido blanco. p.f. 207–208 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.12 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1624/1599/1545 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1493, 1472, 1383 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.47–7.56 (m, 5 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.22 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.13 (td, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.65–3.74 (m, 1 H, 12-H), 3.55 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.51 (dd, *J* = 17.4, 2.7 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.11 (dd, *J* = 17.4, 10.2 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 2.30 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 154.0 (4a-C), 147.7 (6a-C), 147.3 (7a-C), 145.2 (3-C), 142.2 (5-C), 140.6 (11a-C), 130.7 (3'-C, 5'-C), 130.2 (4'-C), 128.6 (1'-C), 128.3 (2'-C, 6'-C), 126.6 (9-C), 125.3 (11-C), 124.6 (10-C), 121.6 (8-C), 97.8 (13a-C), 39.8 (7-CH<sub>3</sub>), 36.7 (13-C), 33.5 (12-C), 23.0 (5-CH<sub>3</sub>), 18.6 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 355 (M<sup>+</sup>, 100), 340 (Φ<sub>1</sub>, 22), 326 (Φ<sub>2</sub>, 13), 314 (Φ<sub>3</sub>, 22), 313 (Φ<sub>4</sub>, 37), 299 (31), 167 (26), 77 (24). HRMS (EI-MS): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: 355.1797, encontrado: 355.1793.



**3-(4-Clorofenil)-5,7,12-trimetil-12,13-dihidro-7H-  
[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26n.** De 0.25 g (0.93 mmoles) de la 4-hidracinil-2,6,11-  
trimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo [b]pirimido[5,4-*f*]azepina,

0.16 g (1.16 mmoles) de 4-cloro-benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.046 mmoles), se obtuvieron 0.18 g (0.45 mmoles, 49%) de 26n, como un sólido blanco. p.f. 206–207 °C (hexano/acetato de etilo). *R<sub>f</sub>* = 0.12 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1628/1547 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1491, 1466, 1379 (C–H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C–N,

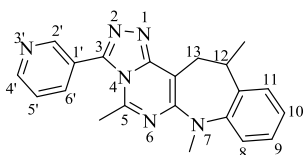
st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.47 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.23 (td,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.13 (td,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.66–3.73 (m, 1 H, 12-H), 3.55 (s, 3 H, 7- $\text{CH}_3$ ), 3.49 (dd,  $J$  = 17.2, 2.6 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_\text{A}$ ), 3.09 (dd,  $J$  = 17.2, 10.4 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_\text{B}$ ), 2.33 (s, 3 H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.52 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.2 (4a-C), 147.9 (6a-C), 147.2 (7a-C), 144.1 (3-C), 141.9 (5-C), 140.6 (11a-C), 136.6 (4'-C), 131.9 (2'-C, 6'-C), 128.7 (3'-C, 5'-C), 127.1 (1'-C), 126.6 (9-C), 125.3 (11-C), 124.7 (10-C), 121.6 (8-C), 97.8 (13a-C), 39.8 (7- $\text{CH}_3$ ), 36.7 (13-C), 33.5 (12-C), 23.1 (5- $\text{CH}_3$ ), 18.6 (12- $\text{CH}_3$ ) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 389 ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 374 ( $\Phi_1$ , 23), 360, ( $\Phi_2$ , 13), 348 ( $\Phi_3$ , 32), 347 ( $\Phi_4$ , 41), 333 (34), 194 (30), 167 (46), 144 (30), 77 (24). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ : 389.1407, encontrado: 389.1402.



**3-(4-Flúorfenil)-5,7,12-trimetil-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]-triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 260.** De

0.25 g (0.93 mmoles) de la 4-hidracinil-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*] pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.12 mL (0.14 g, 1.16 mmoles) de 4-flúor-benzaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (13 mg, 0.046 mmoles), se obtuvieron 0.20 g (0.54 mmoles, 58%) de 260, como un sólido blanco. p.f. 219–220 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.13 (hexano/acetato de etilo 50:50). IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  = 1627/1544 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1488, 1434, 1379 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.50–7.56 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.20–7.25 (m, 3 H, 9-H, 3'-H, 5'-H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.14 (td,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.65–3.74 (m, 1 H, 12-H), 3.55 (s, 3 H, 7- $\text{CH}_3$ ), 3.50 (dd,  $J$  = 17.3, 2.7 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_\text{A}$ ), 3.09 (dd,  $J$  = 17.3, 10.4 Hz, 1 H, 13- $\text{H}_\text{B}$ ), 2.31 (s, 3 H, 5- $\text{CH}_3$ ), 1.52 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12- $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.9 (d,  $J$  = 251.0 Hz, 4'-C), 154.1 (4a-C), 147.8 (6a-C), 147.2 (7a-C), 144.2 (3-C), 142.0 (5-C), 140.6 (11a-C), 132.7 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2'-C, 6'-C), 126.6 (9-C), 125.2 (11-C), 124.7 (10-C, 1'-C), 121.6 (8-C), 115.7 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 3'-C, 5'-C), 97.8 (13a-C), 39.9 (7- $\text{CH}_3$ ), 36.7 (13-C), 33.5

(12-C), 23.1 (5-CH<sub>3</sub>), 18.6 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 373 (M<sup>+</sup>, 100), 358 (Φ<sub>1</sub>, 22), 344 (Φ<sub>2</sub>, 13), 332 (Φ<sub>3</sub>, 22), 331 (Φ<sub>4</sub>, 39), 317 (34), 167 (34), 144 (30), 77 (22). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>: 373.1703, encontrado: 373.1693.



**5,7,12-Trimetil-3-(piridin-3-il)-12,13-dihidro-7H-[1,2,4]-triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepina 26p.** De 0.25 g (0.93 mmoles) de la 4-hidracinil-2,6,11-trimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, 0.11 mL (0.12 g, 1.16

mmoles) de 3-piridincarboxaldehído, y después de 4 horas de calentamiento, seguido del posterior calentamiento de la hidrazona intermediaria en la presencia de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.046 mmoles), se obtuvieron 0.12 g (0.33 mmoles, 36%) de 26p, como un sólido beige. p.f. (descomposición) >126 °C (hexano/acetato de etilo).  $R_f$  = 0.30 (diclorometano/metanol 96:4). IR (ATR):  $\nu_{\max}$  = 1623/1598/1545 (C=N/C=C<sub>arom</sub>, st), 1491, 1472, 1379 (C-H<sub>Me</sub>,  $\delta_s$ /C-N, st) cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.81 (dd,  $J$  = 2.0, 0.8 Hz, 1 H, 2'-H), 8.79 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.92 (dt,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.48 (ddd,  $J$  = 8.0, 4.9, 0.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.23 (td,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.14 (td,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1 H, 10-H), 3.65–3.74 (m, 1 H, 12-H), 3.57 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 3.51 (dd,  $J$  = 17.4, 2.7 Hz, 1 H, 13-H<sub>A</sub>), 3.12 (dd,  $J$  = 17.4, 10.4 Hz, 1 H, 13-H<sub>B</sub>), 2.36 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.53 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-CH<sub>3</sub>) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 154.5 (4a-C), 151.1 (2'-C), 150.8 (4'-C), 148.0 (6a-C), 147.0 (7a-C), 142.2 (3-C), 141.5 (5-C), 140.5 (11a-C), 137.8 (6'-C), 126.6 (9-C), 125.2 (11-C, 1'-C), 124.7 (10-C), 123.1 (5'-C), 121.7 (8-C), 97.9 (13a-C), 39.8 (7-CH<sub>3</sub>), 36.6 (13-C), 33.5 (12-C), 23.3 (5-CH<sub>3</sub>), 18.5 (12-CH<sub>3</sub>) ppm. GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 356 (M<sup>+</sup>, 100), 341 (Φ<sub>1</sub>, 23), 327 (Φ<sub>2</sub>, 11), 315 (Φ<sub>3</sub>, 21), 314 (Φ<sub>4</sub>, 37), 300 (34), 167 (25), 144 (20), 77 (15). HRMS (EI-MS):  $m/z$  calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>: 356.1749, encontrado: 356.1754.

## 7. DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultados parciales de esta tesis se han publicado en los siguientes artículos:

- Acosta–Quintero, L. M.; Jurado, J.; Noguerras, M.; Palma, A.; Cobo, J. Synthesis of pyrimidine–fused benzazepines from 5–allyl–4,6–dichloropyrimidines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *24*, 5360–5369.
- Acosta–Quintero, L.M.; Burgos, I.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Similar molecular constitutions but different conformations and different supramolecular assemblies in two related fused tetracyclic benzo[*b*]pyrimido[5,4–*f*]azepine derivatives. *Acta Cryst.*, **2016**, *C72*, 52–56.
- Acosta–Quintero, L.M.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Six polycyclic pyrimidoazepine derivatives: syntheses, molecular structures and supramolecular assembly. *Acta Cryst.*, **2016**, *C72*, 346–357.
- Acosta, L.M.; Jurado, J.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Five closely related 4–chloro–6,11–dihydro–5*H*–benzo[*b*]pyrimido[5,4–*f*]azepines: similar molecular structures but different supramolecular assemblies. *Acta Cryst.*, **2015**, *C71*, 1062–1068.
- Acosta–Quintero, L.M.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Diastereomeric forms of 11–ethyl–6,11–dihydro–5*H*–dibenzo[*b,e*]azepine–6–carboxamide: syntheses and the molecular and supramolecular structure of the minor form (6*RS*,11*RS*)–11–ethyl–6,11–dihydro–5*H*–dibenzo[*b,e*]azepine–6–carboxamide. *Acta Cryst.*, **2016**, *C72*, 549–554.

También, se han presentado las siguientes comunicaciones en eventos internacionales:

- Cobo, J.; Acosta, L. M.; Palma, A.; Nogueras, M. “A facile access to dihydrobenzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepine and dihydro[1,2,4-triazolo[4',3':1,6]-pyrimido[4,5-*b*]benzo[*f*]azepine derivatives”. 19<sup>th</sup> European Symposium of Organic Chemistry(ESOC XIX). Lisboa, Portugal. Julio 12–16, 2015.
- Acosta, L. M.; Palma, A.; Cobo, J. and Nogueras, M. “Synthesis and characterization of novel molecular hybrids of 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepines”. 8<sup>th</sup> Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (EAMHC–2014). Tbilisi, Georgia. September 20–24, 2014.
- Jurado, J.; Guerrero, S.A.; Acosta, L. M.; Palma, A.; Cobo, J. and Nogueras, M. “A new approach to polysubstituted 6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepines”. 20<sup>th</sup> Spanish Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC X). Florencia, Italia. Julio 17–20 de 2014.

## 8. CONCLUSIONES

- Las cinco rutas de síntesis que se diseñaron e implementaron para llevar a cabo la preparación de nuevas series de análogos estructurales de los fármacos mianserina y epinastina, empleando 2-alilanilinas como bloques primarios de construcción, a pesar de su sencillez, no han resultado apropiadas para acceder a estas clases de compuestos.
- Las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas, por el contrario, han resultado precursores idóneos para la construcción del sistema tricíclico de la dihidrobenzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina.
- La ruta de síntesis diseñada y desarrollada en la presente tesis doctoral para la preparación de sistemas tricíclicos de pirimidobenzazepinas, basada en reacciones clásicas como la sustitución nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar), y la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, ha resultado ser una alternativa muy sencilla y versátil para la preparación efectiva de las nuevas 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21a-s** y **21a'**.
- Con modificaciones sencillas a la ruta de síntesis originalmente diseñada, se ha realizado la exitosa preparación de los nuevos híbridos moleculares del tipo 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina-benzoimidazol **22a-j**, **22c'**, **22f'** y **22i'**.
- Se ha establecido que la reacción de aminólisis entre las 5-alil-4,6-dicloropirimidinas **12a-c** y las *N*-alquilanilinas **13a-c**, **13g** y **14**, así como con la indoleina **15**, y las 1,2-fenilendiaminas **16a,b**, llevada a cabo en etanol y empleando DIPEA como catalizador básico, transcurrió fácilmente con la formación de un único producto y con rendimientos entre moderados y muy buenos. La excepción la constituyó el producto de aminólisis **18q**, cuyo rendimiento fue de tan sólo el 19% debido a la formación de otros productos colaterales, principalmente productos de eliminación Hofmann.

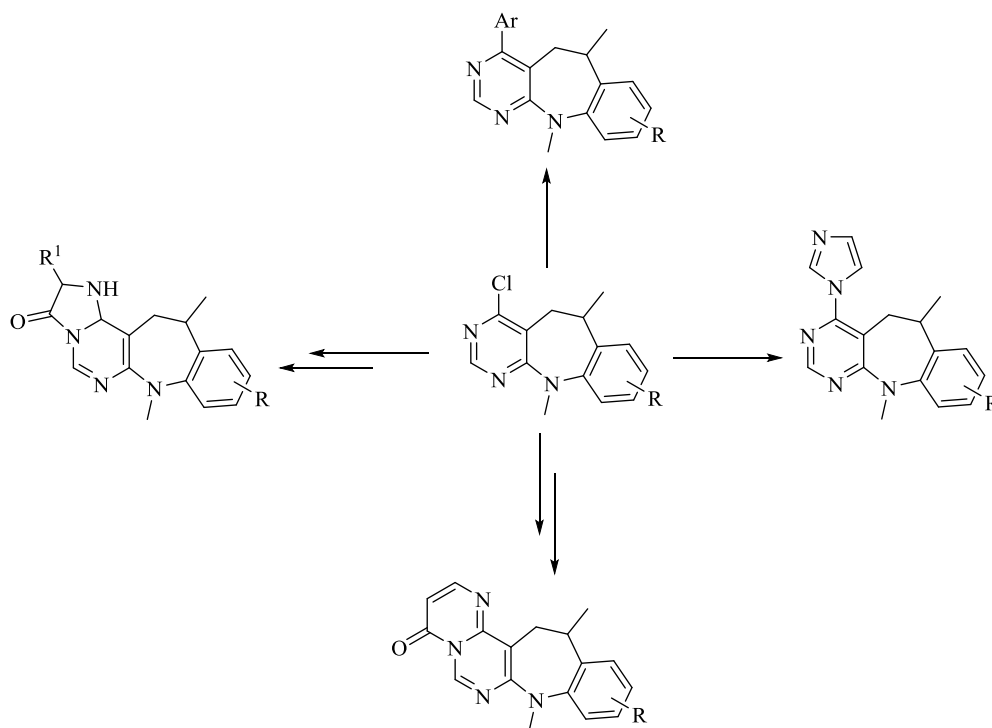
- La síntesis asistida por microondas es una excelente alternativa para promover las reacciones de aminólisis entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **12a** y las *N*-metilanilinas *para*-halógeno sustituidas **13d-f**, así como con la tetrahydroquinolina **17**. En condiciones de calentamiento convencional, las anteriores reacciones transcurrían con mucha dificultad y con porcentajes de conversión muy pobres, o no transcurrían en absoluto.
- Se ha determinado que el ácido metanosulfónico es la mejor alternativa, de todos los ácidos evaluados para promover la ciclación electrofílica intramolecular de las aminopirimidinas precursoras **18** y **20**.
- Se ha determinado que los híbridos moleculares **22d-f** y **22f'** en realidad corresponden a una mezcla de atropisómeros distinguibles por RMN. En el caso particular del híbrido **22f**, mediante sucesivas repurificaciones por cromatografía en columna se ha logrado aislar el atropisómero mayoritario, cuyas propiedades espectroscópicas son las que se reportan en la parte experimental.
- Mediante la funcionalización de la posición C-4 vía la reacción de sustitución nucleofílica aromática, se ha conseguido la diversificación estructural del núcleo tricíclico de la 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, lo que ha permitido la creación de las nuevas 6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 4-butoxi, 4-dimetilamino y 4-bencilamino sustituidas **23-25**.
- Se ha demostrado que el núcleo de la 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **21** se puede utilizar como horma molecular para construir sistemas heterocíclicos polinitrogenados de mayor complejidad como el de la 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirimido[4,5-*b*]benzo[*f*]-azepina, desarrollándose la batería de derivados **26a-p**.

- En total se han preparado 71 nuevos productos finales representados en las series **21–26**, para los cuales se reportan por primera vez sus características físicas y espectroscópicas, cumpliéndose así con los principales objetivos de la presente tesis doctoral.
- De los 56 compuestos que fueron enviados al NCI para determinar su actividad anticancerígena, los trece derivados **21a–c**, **21e**, **21j**, **22b,c**, **22f–j** y **24e** mostraron una sobresaliente actividad en el ensayo *in vitro* a una dosis (10 µM) sobre el panel completo de aproximadamente 60 líneas celulares tumorales humanas, y pasaron a la segunda fase del ensayo a cinco dosis.
- De los trece compuestos que pasaron al ensayo a cinco dosis se destaca la excelente actividad citostática de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **21c** y **21e** y el híbrido molecular 6,8,11-trimetil-4-(5-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-6,11-dihidro-5*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **22h**.
- Los trece compuestos en mención revelaron una actividad citotóxica entre moderada y nula.

## 9. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar nuevas transformaciones químicas sobre la posición C-4 de las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas **21** sintetizadas, con la finalidad de crear una mayor diversidad estructural sobre esta plantilla tríciclica, y así ahondar en la química y, posteriormente, en la actividad biológica, especialmente anticancerígena, de los tipos de compuestos que resulten. Por ejemplo, en el Esquema 73 se presentan algunas de las transformaciones que podrían realizarse, y que podrían conducir al descubrimiento de compuestos con actividad anticancerígena mejorada.

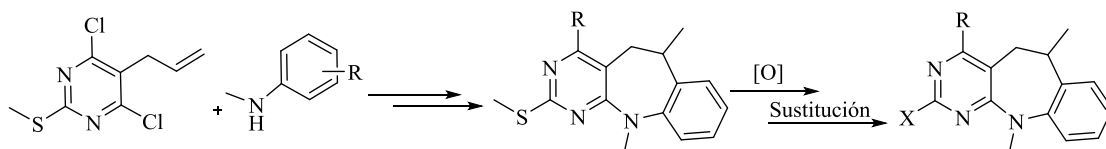
**Esquema 73. Algunas transformaciones químicas propuestas para las 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas **21****



- Se recomienda sintetizar nuevos derivados del sistema tríciclico de la 4-cloro-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina que incorporen en la

posición C-2 de la pirimidina el fragmento metiltio, que a su vez, puede ser oxidado a la correspondiente sulfona y sustituido con otros nucleófilos.

**Esquema 74. Funcionalización de la posición C-2 del sistema de la 6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina vía fragmento tiometil**



- Utilizando la metodología desarrollada, se recomienda realizar la construcción de sistemas tricíclicos análogos de **21**, en los que el anillo de benceno sea sustituido por un heterociclo pi-excedente (por ejemplo tiofeno y pirrol).
- Se recomienda realizar la desbencilación de las 4-(bencilamino)-6,11-dimetil-6,11-dihidro-5H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **25**, para obtener los correspondientes derivados 4-NH<sub>2</sub> sustituidos, que eventualmente podrían utilizarse en las transformaciones propuestas en el esquema 73.
- Se recomienda preparar nuevas series de híbridos moleculares del tipo benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina-benzimidazol, empleando para ello diferentes 1,2-fenilendiaminas (especialmente la 4-metilbenceno-1,2-diamina) y diferentes aldehídos aromáticos, con miras a diversificar la posición C-2' del benzimidazol, para luego estudiar el efecto de estas modificaciones sobre la actividad anticancerígena. Se recomienda incluir en la posición C-8 de los nuevos híbridos moleculares los sustituyentes cloro, metoxilo y metilo.
- Se recomienda realizar el estudio por RMN, a diferentes temperaturas, de la interconversión de las mezclas de atropoisómeros **22d-f** y **22f'**, y complementarlo con cálculos c para determinar la barrera rotacional, así como las estabilidades relativas de cada uno de los atropoisómeros.

- También se recomienda intentar la separación por HPLC de las mezclas de atropoisómeros **22d–f** y **22f'**, y analizar luego cada uno de los compuestos individuales.
- Finalmente, se recomienda realizar estudios de relación estructura–actividad cuantitativos (QSAR 3D) de los nuevos productos finales sintetizados **21–26**, así como estudios adicionales de actividad anti–cancerígena (especialmente para los compuestos **21c**, **21e** y **21h**, que resultaron ser los más activos en los ensayos *in vitro*), para establecer su mecanismo de acción, y su potencial actividad *in vivo*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización mundial de la salud. [en línea]: <<http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>>, [fecha de acceso: 24 de febrero 2016].
2. Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nat. Commun.*, **2010**, *1*, 1–13.
3. Wermuth, C. G. Similarity in drugs: Reflections on analogue design. *Drug Discover. Today*, **2006**, *11*, 348–354.
4. Fischer, J.; Ganellin, R.; Proudfoot, J.; Alapi, E. M. Optimizing drug therapy by analogues. In *Analogue based drug discovery II*, 1st ed; Fischer, J., Ganellin, R., Eds.; Wiley: Germany, 2010, pp. 3–24.
5. Schreiber, S. L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, **2000**, *287*, 1964–1969.
6. Spandl, R. J.; Díaz-Gavilán, M.; O'Connell, K. M. G.; Thomas, G. L.; Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis. *Chem. Rec.*, **2008**, *8*, 129–142.
7. Müller-Schiffmann, A.; Sticht, H.; Korth, C. Hybrid compounds from simple combinations to nanomachines. *Biodrugs*, **2012**, *26*, 1–10.
8. Viegas-Junior C.; Danuello, A.; da Silva B. V.; Barreiro, E. J.; Manssour-Fraga, C. A. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, *14*, 1829–1852.
9. Musso, L.; Dallavalle, S.; Zunino, F. Perspectives in the development of hybrid bifunctional antitumour agents. *Biochem. Pharmacol.*, **2015**, *96*, 297–305.
10. Pawłowska, J.; Czarnocki, Z.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. K. Stereoselective synthesis of (*R*)-(–)-mianserin. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3335–3342.
11. Pradhan, S.; Abhishek, K.; Mah, F. Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **2009**, *5*, 1135–1140.
12. Jain, K. S.; Chitre, T. S.; Miniyar, P. B.; Kathiravan, M. K.; Bendre, V. S.; Veer, V. S.; Shahane, S. R.; Shishoo, C. J. Biological and medicinal significance of pyrimidines.

- Curr. Sci.*, **2006**, *90*, 793–803.
13. Bondinell, W. E.; Miller, W. H. Substituted dibenzocycloheptene analogs as integrin receptor antagonists. *PCT Int. Appl.* WO9701540, **1996**.
  14. Steiner, G.; Franke, A.; Hädicke, E.; Lenke, D.; Teschendorf, H. J.; Hofmann, H. P.; Kreiskott, H.; Worstmann, W. Tricyclic epines. Novel (*E*)- and (*Z*)-11*H*-dibenz[*b,e*]azepines as potential central nervous system agents. Variation of the basic side chain. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1877–1888.
  15. Ohlsson, J.; Gaubert, G. Amino substituted diaryl[*a,d*]cycloheptene analogs as muscarinic agonists and methods of treatment of neuropsychiatric disorders. *PCT Int. Appl.* WO2011025748, **2011**.
  16. Eberlein, W.; Trummlitz, G.; Engel, W.; Schmidt, G.; Hammer, R.; Giachetti, A. Substituted 5,11-dihydro-6*H*-dibenz[*b,e*]azepin-6-ones and pharmaceutical compositions containing same. *U. S. Patent* US4567178, **1986**.
  17. Bigioni, M.; Ettore, A.; Felicetti, P.; Mauro, S.; Rossi, C.; Maggi, C. A.; Marastoni, E.; Binaschi, M.; Parlani, M.; Fattori, D. Set-up of a new series of HDAC inhibitors: the 5,11-dihydrodibenzo[*b,e*]azepin-6-ones as privileged structures. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 5360–5362.
  18. Al-Qawasmeh, R.; Lee, Y.; Cao, M.; Gu, X.; Viau, S.; Lightfoot, J.; Wright, J.; Young, A. H. 11-Phenyl[*b,e*]dibenzazepine compounds: novel antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 104–107.
  19. Aoyama, A.; Endo, K.; Kishida, K.; Ohgane, K.; Noguchi, T.; Aoyama, H.; Ishikawa, M.; Miyachi, H.; Makishima, M.; Hashimoto, Y. Design, synthesis, and biological evaluation of novel transrepression-selective liver X receptor (LXR) ligands with 5,11-dihydro-5-methyl-11-methylene-6*H*-dibenz[*b,e*]azepin-6-one skeleton. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7360–7377.
  20. Pestellini, V.; Viti, G.; Nannicini, R.; Borsini, F.; Furio, M.; Lecci, A.; Volterra G. 11-Alkoxy dibenzo[*b,e*]azepin-6-ones with anti-convulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, *23*, 473–476.

21. Viti, G.; Giannotti, D.; Altamura, M.; Ricci, R.; Volterra, G.; Lecci, A.; Borsini, F.; Pestellini, V. New products [dibenzo(*b,e*)azepin-5-yl]acetamides with anti-convulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, *28*, 439–445.
22. Wikström, H. V.; Mensonides-Harsema, M. M.; Cremers, T. I.; Moltzen, E. K.; Arnt, J. Synthesis and pharmacological testing of 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-6-methoxy-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine and its enantiomers in comparison with the two antidepressants mianserin and mirtazapine. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280–3285.
23. Wakeling, A. Efficacy and side effects of mianserin, a tetracyclic antidepressant. *Postgrad. Med. J.*, **1983**, *59*, 229–231.
24. Sagdinc, S. G.; Sahinturk, A. E. Density functional theory and vibrational studies of mianserin and its hydrochloride and hydrobromide salts. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1021*, 53–62.
25. Dinesh, N.; Kaur, P. K.; Swamy, K. K.; Singh, S. Mianserin, an antidepressant kills *Leishmania donovani* by depleting ergosterol levels. *Exp. Parasitol.*, **2014**, *144*, 84–90.
26. Schneider, H. Process for preparation of 3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride. *Eur. Pat. Appl.* EP496306, **1992**.
27. Jung, B.; Meade, C.; Pairet, M. Use of epinastine for treatment of pain. DE19958460, **2001**.
28. Kamei, J. Use of epinastine as antitussivum. *Eur. Pat. Appl.* EP1000623, **2000**.
29. Rajagopalan, R.; Bandyopadhyaya, A.; Rajagopalan, D. R.; Rajagopalan, P. The synthesis and comparative receptor binding affinities of novel, isomeric pyridoindolobenzazepine scaffolds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 576–579.
30. Rajagopalan, P.; Rajagopalan, R. Pentacyclic pyridoindolo[*b,e*]azepine derivatives and uses thereof. *PCT Int. Appl.* WO2014137849, **2014**.
31. Andrés, J.; Alcázar, J.; Alonso, J. M.; Díaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K. Synthesis and structure-activity relationship of 2-(aminoalkyl)-2,3,3a,8-tetrahydrodibenzo[*c,f*]isoxazolo[2,3-*a*]azepine derivatives: A novel series of 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor antagonists. Part 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 249–253.

32. Plate, R.; Jans, C. G. J. M. Non steroidal compounds useful as glucocorticoid receptors modulators. *PCT Int. Appl.* WO2007025938, **2007**.
33. Werner, L. H.; Ricca, S.; Mohacsi, E.; Rossi, A.; Arya, V. P. Derivatives of morphanthridine. *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 74–80.
34. Kling, A.; Backfisch, G.; Delzer, J.; Geneste, H.; Graef, C.; Holzenkamp, U.; Hornberger, W.; Lange, U. E. W.; Lauterbach, A.; Mack, H.; Seitz, W.; Subkowski T. Synthesis and SAR of N-Substituted dibenzazepinone derivatives as novel potent and selective  $\alpha_V\beta_3$  antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 441–446.
35. Werner, L. H.; Ricca, S.; Rossi, A.; de Stevens, G. Imidazoline derivatives with antiarrhythmic activity. *J. Med. Chem.*, **1967**, 10, 575–582.
36. Dunn, J. P.; Muchowski, J. M.; Nelson, P. H. Antiinflammatory 5,6-dihydro-11-oxodibenzo[*b,e*]azepine-3-acetic Acids. *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1097–1099.
37. Orlek, B. S.; Crowe, E. A. Stereoselective construction of vicinal diamines. Part 3.1 Routes to the benz[*f*]indeno[1,7-*bc*]azepine and benz[*e*]indeno[2,1-*b*][1,4]diazepine ring systems. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2775–2778.
38. Pawar, V. G.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P.; Bhawal, B. M. Studies in large ring compounds. Synthesis of some new morphantridines and diazocines. *Synthes. Comm.*, **2002**, 32, 1929–1936.
39. Palma, A.; Barajas, J.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E., Bahsas, A.; Amaro, J. New and efficient synthesis of 6,11-dihydro-11-ethyl-5*H*-dibenz[*b,e*]azepine derivatives starting from *N*-benzylanilines via amino-Claisen and Friedel-Crafts methodologies. *Synlett*, **2004**, 2721–2724.
40. Gijzen, H. J. M.; Berthelot, D.; Zaja, M.; Brone, B.; Geuens, I.; Mercken, M. Analogues of morphanthridine and the tear gas dibenz[*b,f*][1,4]oxazepine (CR) as extremely potent activators of the human transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel. *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 7011–7020.
41. Henricus, G. J. M.; Mercken, M. H. Dibenzazepines and dibenzooxazepines as TRPA1 agonists. *PCT Int. Appl.* WO2009071631, **2009**.
42. Solé, D.; Mariani, F. Synthesis of dibenzo[*b,e*]azepin-11-ones by intramolecular palladium-catalyzed acylation of aryl iodides with aldehydes. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78,

8136–8142.

43. Majumdar, K. C.; Chakravorty, S.; Ghosh, T.; Sridhar, B. Palladium-mediated reductive Heck cyclization for the formation of dibenzoazepinone framework. *Synlett*, **2009**, 3127–3130.
44. Zou, T.; Zhang, X.-G.; Li, J.-H.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y. Palladium-catalyzed intramolecular annulation of 3-[2-(2-iodobenzylamino)aryl]-*N*-arylpropiolamides: Synthesis of 3-[5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11(6*H*)-ylidene]indolin-2-ones. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 889–898.
45. Warawa, E. J.; Migler, B. M.; Ohnmacht, C. J.; Needles, A. L.; Gatos, G. C.; McLaren, F. M.; Nelson, C. L.; Kirkland, K. M. Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: identification of seroquel. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 372–389.
46. Bunce, R. A.; Schammerhorn, J. E. Dibenzo-fused seven-membered nitrogen heterocycles by a tandem reduction–lactamization reaction. *J. Het. Chem.*, **2006**, *43*, 1031–1035.
47. Andrés, J. I.; Alcázar, J.; Alonso, J. M.; Díaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K. Synthesis and structure–activity relationship of 2-(aminoalkyl)-2,3,3*a*,8-tetrahydrodibenzo[*c,f*]isoxazolo[2,3-*a*]azepine derivatives: A novel series of 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor antagonists. Part 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 243–248.
48. van der Burg, W. J.; Bonta, I. L.; Delobelle, J.; Ramon, C.; Vargaftig, B. A novel type of substituted piperazine with high antiserotonin potency. *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 35–39.
49. van der Burg, W. J.; Gisors, J. D. Polycyclic piperazines. US3534041, **1970**.
50. Kisielowski-Ruppert, L.; Moersdorf, J. P.; Grafe, I.; Ahrens, K. Preparation of mianserin using benzylaminoethanol. DE4305659, **1994**.
51. Zhao, Z. Process for preparation of mianserin hydrochloride. CN101544644, **2009**.
52. Lypacewicz, M. K.; Poslinska-Bucewka, H.; Smolinska, J.; Wasiak, T.; Sosinska, D.; Mostrak, M.; Trzpil, B.; Paszkowski, S. Preparation of 1,2,3,4,10,14*b*-hexahydro-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine. PL175287, **1998**.
53. Wang, B.; Tan, Z. Method for synthesis of epinastine. CN101130544, **2008**.

54. Yong, H.; Shiyun, C.; Yonghao, G.; Zonghao, W. Method for synthesizing epinastine. CN104447757, **2015**.
55. Liu, K. K.-C.; Li, J.; Sakya, S. Synthetic Approaches to the 2003 New Drugs. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2004**, *4*, 1105–1125.
56. Li, X.; Zuo, C.; Dai, X.; Xia, L.; Chi, Q.; Ren, J. Synthesis of epinastine hydrochloride (3-amino-9,13-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride) from 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine maleate. CN105153169, **2015**.
57. Meng, W.; Pei, D.; Ran, Y.; Song, X. Process for preparation of Epinastine hydrochloride and intermediates thereof. CN103509025, **2014**.
58. Liu, J.; Chen, Y.; Liu, J. A process for preparing 6,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,e*]azepine-6-methanamine. CN104974164, **2015**.
59. Cai, Q.; Liu, J. Process for preparation of epinastine. CN103012408, **2013**.
60. Shimamura, H.; Terashima, K.; Yamashita, T. Preparation of dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepines for antiallergic agents and its intermediates. JP2001131177, **2001**.
61. Matsumori, Y.; Maekawa, S. Preparation of 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine as intermediate for antiallergic epinastine hydrochloride. JP2003321454, **2003**.
62. Masagaki, T.; Kakita, T.; Deguchi, S. Preparation of antiallergic epinastine and imidazoline compounds as their intermediates. JP 2001064282, **2001**.
63. Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. The enantioselective synthesis of (*S*)-(+)–mianserina and (*S*)-(+)–epinastine. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 1509–1513.
64. Vardanyan, I. R. S.; Hruby, V. J. 7-Antidepressants. In *Synthesis of Essential Drugs*, Amsterdam: Elsevier, 2006, pp. 103–116.
65. Müller, W. E.; Siebert, B.; Holoubek, G.; Gentsch, C. Neuropharmacology of the anxiolytic drug opripramol, a sigma site ligand. *Pharmacopsychiatry*, **2004**, *37*, 189–197.
66. Schindler, W. New N-heterocyclic compounds. US 2948718, **1960**.
67. Albani, E.; Riva, R.; Baruzzi, A. Carbamazepine clinical pharmacology: A Review. *Pharmacopsychiatry*, **1995**; *28*, 235–244.
68. Ambrosio, A. F.; Soares-da-Silva, P.; Carvalho, C. M.; Carvalho, A. P. Mechanisms of

- action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem. Res.*, **2002**, *27*, 121-130.
69. Benes, J.; Parada, A.; Figueiredo, A.; Alves, P. C.; Freitas, A.; P. Learmonth, D. A.; Cunha, R. A.; Garrett, J.; Soares-da-Silva, P. Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2582-2587.
  70. Husain, M.; Datta, D. Process for preparing (S)-(-)-10-acetoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide and its esters thereof. *PCT Int. Appl.* WO2011045648, **2011**.
  71. Lynch, S. M.; Tafesse, L.; Carlin, K.; Ghatak, P.; Kyle, D. J. Dibenzazepines and dibenzoxazepines as sodium channel blockers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 43-47.
  72. Milanese, A. Anticonvulsant (10,11-dihydro)-10-oxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamides. *PCT Int. Appl.* WO9738978, **1997**.
  73. Andersen, H. S.; Andersen, K. E.; Hohlweg, R.; Madsen, P.; Joergensen, T. K.; Olsen, U. B. Novel heterocyclic compounds. *PCT Int. Appl.* WO9631499, **1996**.
  74. McKnight, S. L.; Pieper, A. A.; Ready, J. M.; Fernandez, E. Pro-neurogenic compounds as therapeutic agents for the treatment of neuropsychiatric and/or neurodegenerative diseases. *PCT Int. Appl.* WO2014031986, **2014**.
  75. Kumar, K. S. V.; Lingaraju, G. S.; Bommegowda, Y. K.; Vinayaka, A. C.; Bhat, P.; Kumara, C. S. P.; Rangappa, K. S.; Gowda, D. C.; Sadashiva, M. P. Synthesis, antimalarial activity, and target binding of dibenzazepine-tethered isoxazolines. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 90408-90421.
  76. Walker, A. J.; Card, T.; Bates, T. E.; Muir, K. Tricyclic antidepressants and the incidence of certain cancers: a study using the GPRD. *Br. J. Cancer*, **2011**, *104*, 193-197.
  77. Pérez-Sayáns, M.; Somoza-Martín, J. M.; Barros-Angueira, F.; Diz, P. G.; Gándara-Rey, J. M.; Garcia, A.  $\beta$ -Adrenergic receptors in cancer: Therapeutic implications. *Oncol. Res.*, **2010**, *19*, 45-54.

78. Soll, C.; Jang, J. H.; Riener, M. O.; Moritz, W.; Wild, P. J.; Graf, R.; Clavien, P. A. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology*, **2010**, *51*, 1244–1254.
79. Liang, C.; Chen, W.; Zhi, X.; Ma, T.; Xia, X.; Liu, H.; Zhang, Q.; Hu, Q.; Zhang, Y.; Bai, X.; Liang, T. Serotonin promotes the proliferation of serum–deprived hepatocellular carcinoma cells via upregulation of FOXO3a. *Mol. Cancer*, **2013**, *12*, 14.
80. Medina, V. A.; Rivera, E. S. Histamine receptors and cancer pharmacology. *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *161*, 755–767.
81. Spindel, E. R. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cancer. In *Handb. Exp. Pharmacol.*, Heidelberg: Springer, 2012, vol. 208, pp. 451–468.
82. Sadashiva, M. P.; Basappa.; Swamy, S. N.; Li, F.; Manu, K. A.; Sengottuvelan, M.; Prasanna, D. S.; Anilkumar, N. C.; Sethi, G.; Sugahara, K.; Rangappa, K. S. Anti–cancer activity of novel dibenzo[*b,f*]azepine tethered isoxazoline derivatives. *BMC Chem. Biol.*, **2012**, *12*, 5–15.
83. Kastrinsky, D. B.; Sangodkar, J.; Zaware, N.; Izadmehr, S.; Dhawan, N. S.; Narla, G.; Ohlmeyer, M. Reengineered tricyclic anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 6528–6534.
84. Ohlmeyer, M.; Kastrinsky, D. Tricyclic heterocycles as anticancer agents, *PCT Int. Appl.* WO2014130534, **2014**.
85. Ohlmeyer, M.; Kastrinsky, D. Constrained tricyclic sulfonamides. *PCT Int. Appl.* WO2015138496, **2015**.
86. Craig, P. N. Dibenzazepines, process for their preparation and *N*–alkylated derivatives thereof. US3074931, **1963**.
87. Kricka L. J.; Ledwith, A. Dibenz[*b,f*]azepines and related ring systems. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 101–123.
88. Li, W.; You, Q. Synthesis and local anesthetic activity of fluoro–substituted imipramine and its analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3733–3735.
89. Carril, M.; SanMartin, R.; Domínguez, E.; Tellitu, I. Sequential palladium–catalyzed C– and N–arylation reactions as a practical and general protocol for the synthesis of the first series of oxcarbazine analogues. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 690–702.

90. Christensen, H.; Schjøth–Eskesen, C.; Jensen, M.; Sinning, S.; Jensen, H. H. Synthesis of 3,7-disubstituted imipramines by palladium–catalysed amination/cyclisation and evaluation of their inhibition of monoamine transporters. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 10618–10627.
91. Zheng, Z. B.; Doug, P. A free radical route to the benzazepines and dibenzazepines. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7709–7712.
92. Elliott, E. C.; Bowkett, E. R.; Maggs, J. L.; Bacsa, J.; Park, B. K.; Regan, S. L.; O’Neill, P. M.; Stachulski A. V. Convenient syntheses of benzo–fluorinated dibenz[*b,f*]azepines: Rearrangements of isatins, acridines, and indoles. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5592–5595.
93. Elliott, E. C.; Maggs, J. L.; Park, B. K.; O’Neill, P. M. Stachulski, A. Convenient syntheses of halo–dibenz[*b,f*]azepines and carbamazepine analogues via N–arylindoles. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 8426–8434.
94. Kaufmann, D.; Fünfschilling, P. C.; Beutler, U.; Hoehn, P.; Lohse, O.; Zaugg, W. A new synthesis of oxcarbazepine using a Friedel–Crafts cyclization strategy. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5275–5278.
95. Lohse, O.; Beutler, U.; Fünfschilling, P.; Furet, P.; France, J.; Kaufmann, D.; Penn, G.; Zaugg, W. New synthesis of oxcarbazepine via remote metalation of protected *N*–*o*–tolyl–anthranilamide derivative. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 385–389.
96. Abd El–Aal, H. A. K. Friedel–Crafts chemistry. Part 45: expedient new improved process for the synthesis of oxacarbazepine precursor 10,11–dihydro–10–oxo–5*H*–dibenz[*b,f*]azepine via Friedel–Crafts cycliacylations. *Arkivoc*, **2015**, *v*, 230–241.
97. Abd El–Aal, H. A. K. A.; Khalaf, A. A. Friedel–Crafts chemistry. Part 39. Unprecedented facile route to the Synthesis of benzo[*b*][1]benzazepines via intramolecular Friedel–Crafts cyclialkylations. *Aust. J. Chem.*, **2013**, *66*, 635–645.
98. Morita, K.; Kobayashi, S.; Shimadzu, H.; Ochiai, M. A novel one–step synthesis of pyrimidines and condensed pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *3*, 861–864.
99. Kobayashi, S. Synthesis of pyrimidines and condensed pyrimidines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 2835–2839.

100. Bouillon, J. -P.; Buillon, V.; Wynants, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. Trifluoromethylated pyrimidines starting from trifluoroacetyl-lactams, -lactone and -cyclohexanone. *Heterocycles*, **1994**, *37*, 915–932.
101. Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of heterocycles via Pd-ligand controlled cyclization of 2-chloro-N-(2-vinyl)aniline: Preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines and acridines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14048–14051.
102. Yadav, G.; Ganguly, S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *97*, 419–443.
103. Bansal, Y.; Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 6208–6236.
104. Xiang, P.; Zhou, T.; Wang, L.; Sun, C. Y.; Hu, J.; Zhao, Y. L.; Yang, L. Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and preliminary *in vitro* biological evaluation. *Molecules*, **2012**, *17*, 873–883.
105. Gowda, N. R. T.; Kavitha, C. V.; Chiruvella, K. K.; Joy, O.; Rangappa, K. S.; Raghavan, S. C. Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1*H*-benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 4594–4600.
106. Yoon, Y. K.; Ali, M. A.; Wei, A. C.; Choon, T. S.; Osman, H.; Parang, K.; Shirazi, A. N. Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as sirtuin inhibitors with antitumor activities. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 703–710.
107. Abonia, R.; Cortés, E.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Noguerras, M.; Cobo, J. Synthesis of novel 1,2,5-trisubstituted benzimidazoles as potential antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4062–4070.
108. Zhou, B.; Li, B.; Yi, W.; Bu, X.; Ma, L. Synthesis, antioxidant, and antimicrobial evaluation of some 2-arylbenzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 3759–3763.
109. Kumar, B. V. S.; Vaidya, S. D.; Kumar, R. V.; Bhirud, S. B.; Mane, R. B. Synthesis and anti-bacterial activity of some novel 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-

- alkyl/acyl/aroyl-1*H*-benzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 599–604.
110. Hosamani, K. M.; Seetharamareddy, H. R.; Keri, R. S.; Hanamantagouda, M. S.; Moloney, M. G. Microwave assisted, one-pot synthesis of 5-nitro-2-aryl substituted-1*H*-benzimidazole libraries: Screening *in vitro* for antimicrobial activity. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2009**, *24*, 1095–1100.
111. Abdel-Mohsen, H. T.; Ragab, F. A. F.; Ramla, M. M.; Diwani, H. I. E. Novel benzimidazole-pyrimidine conjugates as potent antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2336–2344.
112. El-Nezhawy, A. O.; Biuomy, A. R.; Hassan, F. S.; Ismaiel, A. K.; Omar, H. A. Design, synthesis and pharmacological evaluation of omeprazole-like agents with anti-inflammatory activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 1661–1670.
113. Shao, K. P.; Zhang, X. Y.; Chen, P. J.; Xue, D. Q.; He, P.; Ma, L. Y.; Zheng, J. X.; Zhang, Q. R.; Liu, H. M. Synthesis and biological evaluation of novel pyrimidine-benzimidazol hybrids as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 3877–3881.
114. Alcalde, E.; Dinarés, I.; Pérez-García, L.; Roca, T. An advantageous synthesis of 2-substituted benzimidazoles using polyphosphoric acid. 2-(Pyridil)-1*H*-benzimidazoles, 1-alkyl-(1*H*-benzimidazole-2-yl)pyridinium salts, their homologues and vinylogues. *Synthesis*, **1992**, 395–398.
115. Caron, S.; Jones, B. P.; Wei, L. Preparation of substituted benzimidazoles and imidazopyridines using 2,2,2-trichloroethyl imidates. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3049–3054.
116. Bastug, G.; Eviolitte, C.; Markó, I. E. Functionalized orthoesters as powerful building blocks for the efficient preparation of heteroaromatic bicycles. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3502–3505.
117. Cui, W.; Kargbo, R. B.; Sajjadi-Hashemi, Z.; Ahmed, F.; Gauuan, J. F. Efficient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles from triacyloxyborane intermediates. *Synlett*, **2012**, *23*, 247–250.
118. Harapanhalli, R. S.; McLaughlin, L. W.; Howell, R. W.; Rao, D. V.; Adelstein, J. S.; Kassis, A. I. [<sup>125</sup>I/<sup>127</sup>I]Iodo Hoechst 33342: Synthesis, DNA binding, and biodistribution. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4804–4809.

119. Kamal, A.; Nagaseshadri, B.; Nayak, V. L.; Srinivasulu, V.; Sathish, M.; Kapure, J. S. C.; Reddy, S. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole–oxindole conjugates as microtubule–targeting agents. *Bioorg. Chem.*, **2015**, *63*, 72–84.
120. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Kaviani, I. A simple and efficient one–pot synthesis of 2–substituted benzimidazoles. *Synthesis*, **2007**, 547–550.
121. Lee, K. J.; Janda, K. D. Traceless solid–phase synthesis of 5–benzoylbenzimidazoles. *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1556–1561.
122. Kwak, H. J.; Pyun, Y. M.; Kim, J. Y.; Pagire, H. S.; Kim, K. Y.; Kim, K. R.; Rhee, S. D.; Jung, W. H.; Song, J. S.; Bae, M. A.; Lee, D. H.; Ahn, J. H. Synthesis and biological evaluation of aminobenzimidazole derivatives with a phenylcyclohexyl acetic acid group as anti–obesity and anti–diabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 4713–4718.
123. Mahire, V. N.; Mahulikar, P. P. Facile one–pot clean synthesis of benzimidazole motifs: Exploration on bismuth nitrate accelerated subtle catalysis. *Chin. Chem. Lett.*, **2015**, *26*, 983–987.
124. Moriarty, E.; Carr, M.; Bonham, S.; Carty, M. P.; Aldabbagh, F. Synthesis and toxicity towards normal and cancer cell lines of benzimidazolequinones containing fused aromatic rings and 2–aromatic ring substituents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3762–3769.
125. Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Dean, W. A.; Al–Mourabit, A. Benzazoles from aliphatic amines and *o*–amino/mercaptan/hydroxyanilines: Elemental sulfur as a highly efficient and traceless oxidizing agent. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5948–5951.
126. Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. Copper–catalyzed, one–pot, three–component synthesis of benzimidazoles by condensation and C–N bond formation. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9577–9583.
127. Yang, D.; Fu, H.; Hu, L.; Jiang, Y.; Zhao, Y. Copper–catalyzed synthesis of benzimidazoles via cascade reactions of *o*–haloacetanilide derivatives with amidine hydrochlorides. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7841–7844.
128. Evindar, G.; Batey, R. A. Copper– and palladium–catalyzed intramolecular aryl guanidinylation: An efficient method for the synthesis of 2–aminobenzimidazoles.

- Org. Lett.*, **2003**, *5*, 133–136.
129. Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. Copper-catalyzed intramolecular C–N bond formation: A straightforward synthesis of benzimidazole derivatives in water. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 716–719.
130. Saha, P.; Ramana, T.; Purkait, N.; Ali, M. A.; Paul, R.; Punniyamurthy, T. Ligand-free copper-catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles, 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzothiazoles, and benzoxazoles. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8719–8725.
131. Brain, C. T.; Steer, J. T. An improved procedure for the synthesis of benzimidazoles, using palladium-catalyzed aryl-amination chemistry. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6814–6816.
132. Arikatt, S. D.; Mathew, B.; Joseph, J.; Chandran, M.; Bhat, A. R.; Krishnakumar, K. Pyrimidine derivatives and its biological potential—A review. *Int. J. Org. Bioorg. Chem.*, **2014**, *4*, 1–5.
133. Selvam, T. P.; James, C. R.; Dniandev, P. V.; Valzita, S. K. A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs. *Res. Pharm.*, **2012**, *2*, 1–9.
134. Hoeflich, K. P.; Lyle, K. S.; Staben, S. Preparation of benzimidazole compounds that are serine-threonine kinase inhibitors useful for treating hyperproliferative diseases and cancer metastasis. *PCT Int. Appl.* WO2014170421, **2014**.
135. Rajagopalan, S.; Appukuttan, P.; Narasingapuram A.; Karthikeyan, U.; Ravi, K.; George, S.; Linnanen, T. Preparation of 1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)pyridin-2-amine compounds as FGFR protein kinase inhibitors. *PCT Int. Appl.* WO2014162039, **2014**.
136. Tardy, S.; Orsato, A.; Mologni, L.; Bisson, W. H.; Donadoni, C.; Gambacorti-Passerini, C.; Scapozza, L.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G. Synthesis and biological evaluation of benzo[4,5]imidazo[1,2-*c*]pyrimidine and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazine derivatives as anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1303–1312.
137. Huang, A. Preparation of substituted benzimidazole and imidazopyridine compounds useful as CYP17 modulators. *PCT Int. Appl.* WO2012044537, **2012**.
138. Netzer, T.; Ullrich, F.; Priewer, H.; Majewski, M.; Mutschler, E. Effects of a new

- pteridine derivative on urinary sodium, potassium and magnesium excretion in conscious saline-loaded rats. *Brit. J. Pharmac.*, **1992**, *106*, 222–226.
139. Chao, B.; Li, B. X.; Xiao, X. The chemistry and pharmacology of privileged pyrroloquinazolines. *Med. Chem. Commun.*, **2015**, *6*, 510–520.
140. Zheng, G. Z.; Lee, C.; Pratt, J. K.; Perner, R. J.; Jiang, M. Q.; Gomtsyan, A.; Matulenko, M. A.; Mao, Y.; Koenig, J. R.; Kim, K. H.; Muchmore, S.; Yu, H.; Kohlhaas, K.; Alexander, K. M.; McGaraughty, S.; Chu, K. L.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Jarvis, M. F.; Marsh, K.; Kowaluk, E. A.; Bhagwat, S. S.; Stewart, A. O. Pyridopyrimidine analogues as novel adenosine kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2071–2074.
141. Okamura, T.; Kurogi, Y.; Hashimoto, K.; Nishikawa, H.; Nagao, Y. Facile synthesis of fused 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as human adenosine A<sub>3</sub> receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 2443–2446.
142. Schenone, S.; Bruno, O.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Mosti, L.; Menozzi, G.; Fossa, P.; Donnini, S.; Santoro, A.; Ziche, M.; Manetti, F.; Botta, M. Antiproliferative activity of new 1-aryl-4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives toward the human epidermoid carcinoma A431 cell line. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 939–946.
143. Hu, Y.; Wang, Y.; Du, S.; Chen, X.; Ding, M. Efficient synthesis and biological evaluation of some 2,4-diaminofuro[2,3-*d*]pyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 6188–6190.
144. Oguro, Y.; Miyamoto, N.; Okada, K.; Takagi, T.; Iwata, H.; Awazu, Y.; Miki, H.; Hori, A.; Kamiyama, K.; Imamura, S. Design, synthesis, and evaluation of 5-methyl-4-phenoxy-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine derivatives: Novel VEGFR2 kinase inhibitors binding to inactive kinase conformation. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 7260–7273.
145. Taylor, E. C.; Dowling, J. E. Synthesis of a pyrimido[4,5-*b*]azepine analog of 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid (DDATHF). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 453–456.
146. Kumar, R.; Nair, R. R.; Dhiman, S. S.; Sharma, J.; Prakash, O. Organoiodine (III)-mediated synthesis of 3-aryl/heteroaryl-5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pyrimidines as antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 2260–2264.

147. Prakash, O.; Kumar, R.; Kumar, R.; Tyagi, P.; Kuhad, R. C. Organoiodine(III) mediated synthesis of 3,9-diaryl- and 3,9-difuryl-bis-1,2,4-triazolo[4,3-*a*][4,3-*c*]pyrimidines as antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 868–872.
148. Hirabayashi, A.; Mukaiyama, H.; Kobayashi, H.; Shiohara, H.; Nakayama, S.; Ozawa, M.; Miyazawa, K.; Misawa, K.; Ohnota, H.; Isaji, M. A novel Syk family kinase inhibitor: Design, synthesis, and structure–activity relationship of 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pyrimidine and 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7347–7357.
149. Harris, J. M.; Neustadt, B. R.; Zhang, H.; Lachowicz, J.; Cohen–Williams, M.; Varty, G.; Hao, J.; Stamford, A. W. Potent and selective adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonists: [1,2,4]-triazolo[4,3-*c*]pyrimidin-3-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 2497–2501.
150. Kandeel, M. M.; Refaat, H. M.; Kassab, A. E.; Shahin, I. G.; Abdelghany, T. M. Synthesis, anticancer activity and effects on cell cycle profile and apoptosis of novel thieno[2,3-*d*]pyrimidine and thieno[3,2-*e*] triazolo[4,3-*c*]pyrimidine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *90*, 620–632.
151. Abd El Razik, H.; Wahab, A. E. A. Synthesis and biological evaluation of some novel fused pyrazolopyrimidines as potential anticancer and antimicrobial agents. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 184–196.
152. Sharan, M. A. E.; Morgan, A. E. A. The chemistry of 1,2,4-triazolopyrimidines 11: 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pyrimidines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 75, Amsterdam: Elsevier, 1999, pp. 244–281.
153. Rote, R. V.; Shelar, D. P.; Patil, S. R.; Jachak, M. N. A convenient synthesis of new pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines and their fused heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.*, **2014**, *51*, 815–823.
154. Sirakanyan, S. N.; Geronikaki, A.; Spinelli, D.; Hovakimyan, A. A.; Noravyan, A. S. Synthesis and structure of condensed triazolo- and tetrazolopyrimidines. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10637–10643.
155. Gaber, H. M.; Bagley, M. C.; Sherif, S. M.; Abdul–Raouf, U. M. Promising antimicrobial agents: synthetic approaches to novel tricyclic and tetracyclic

- pyrimidinones with antimicrobial properties. *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, *47*, 1162–1170.
156. Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. K. A new strategy for the synthesis of pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidines and pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10339–10343.
157. Shurrab, N. K.; El-Louh, A. K.; Al-Meghari, I. M.; Ferrwanah, A. E. R. Synthesis of a new series of biphenyl-substituted, fused 1,2,4-triazoles by oxidative cyclisation and Dimroth rearrangement. *J. Chem. Res.*, **2013**, *37*, 91–94.
158. Vilapara, K.; Butani, H.; Gami, S.; Khunt, H.; Naliapara, Y. A one-pot sequential approach for the construction of highly functionalized triazolo[4,3-*c*]pyrimidine library. *Synth. Comm.*, **2015**, *45*, 2355–2363.
159. Bahashwan, S. A.; Fayed, A. A.; Amr, A. E. G. E.; Flefel, E. M.; Kalmouch, A. Synthesis and pharmacological activities of some new triazolo and tetrazolopyrimidine derivatives. *Molecules*, **2013**, *18*, 15051–15063.
160. Razik, H. A. A. E.; Wahab, A. E. A. Synthesis and biological evaluation of some novel fused pyrazolopyrimidines as potential anticancer and antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2011**, *11*, 184–196.
161. Tang, C.; Wang, C.; Li, Z.; Wang, Q. Synthesis of 8-bromo-7-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidines, their ring rearrangement to [1,5-*c*] analogues, and further diversification. *Synthesis*, **2014**, *46*, 2734–2746.
162. Guetzoyan, L. J.; Spooner, R. A.; Lord, J. M.; Roberts, L. M.; Clarkson, G. J. Simple oxidation of pyrimidinylhydrazones to triazolopyrimidines and their inhibition of Shiga toxin trafficking. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 275–283.
163. Song, Y. H. Facile synthesis of 2-phenylthieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as a new ring system. *J. Korean Chem. Soc.*, **2010**, *54*, 841–843.
164. Clayden, J. Atropisomerism. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4335.
165. Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds. *McGraw-Hill*. **1962**, pp.
166. Balaban, A. T.; Boulton, A. J.; Comins, D. L.; Joule, J. A.; Minkin, V. I.; Padwa, A.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Snieckus, V.; Stanovnik, B.; Stevens, C. V.; Taylor, R. J.; Zoltewicz, J. A. Atropisomerism and axial chirality in heteroaromatic

- compounds. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2012**, *105*, 1–82.
167. Palma, A.; Galeano, N.; Bahsas, A. A simple and practical approach to the dibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepines: A novel fused tetracyclic azepine system. *Synthesis*, **2010**, 1291–1302.
168. Acosta–Quintero, L. M.; Palma, A.; Noguerras, M.; Cobo, J. Stereoselective synthesis of novel 2-alkenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines and 2-alkenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepin-4-ols. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3765–3782.
169. Gómez–Ayala, S.; Castrillón, J. A.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4721–4739.
170. Blanco, M. C.; Escobar, P.; Leal, S. M.; Bahsas, A.; Cobo, J.; Noguerras, M.; Palma, A. Synthesis of novel polysubstituted (2*SR*,4*RS*)-2-heteroaryl-tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines and *cis*-2-heteroaryl-4-hydroxy-tetrahydro-1*H*-1-benzazepines as antiparasitic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *86*, 291–309.
171. Acosta–Quintero, L.M.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Diastereomeric forms of 11-ethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine-6-carboxamide: syntheses and the molecular and supramolecular structure of the minor form (6*RS*,11*RS*)-11-ethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine-6-carboxamide. *Acta Cryst. C*, **2016**, *72*, 549–554.
172. Ramírez, M. A.; Corona, M. V.; Ortiz, G.; Salerno, A.; Perillo, I. A.; Blanco, M. M. New synthetic routes for N-substituted 1,*n*-diamines. II. Synthesis of selectively N-substituted tetra- and pentamethylenediamines from  $\alpha$ -alkanoic acid derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1466–1468.
173. Brown, H. C.; Helm, P. Selective reductions. XVIII. The fast reaction of primary, secondary, and tertiary amides with diborane. Simple, convenient procedure for the conversion of amides to the corresponding amines. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 912–916.
174. Micovic, V. M.; Mihailovic, M. L. J. The reduction of acid amides with lithium aluminum hydride. *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 1190–1200.
175. Monn, J. A.; Thurkauf, A.; Mattson, M.; Jacobson, V. A. E.; Rice, K. C. Synthesis and structure–activity relationship of C5-substituted analogues of ( $\pm$ )-10,11-dihydro-5*H*-

- dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5,10-imine [(±)-Desmethyl-MK801]: Ligands for the NMDA receptor-coupled phencyclidine binding site. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1069–1076.
176. Belokon', Y. N.; Pritula, L. K.; Tararov, V.; Bakhmutov, V. I.; Struchkov, Y. T.; Timofeeva, T. V.; Belikov, V. M. Synthesis of chiral atropisomeric square-planar nickel(II) and copper(II) complexes formed by macrocyclic ligands containing pendant polyether groups and a quaternary ammonium group. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1990**, 1867–1872.
177. Xiang, S. H.; Xu, J.; Yuan, H. Q.; Huang, P. Q. Amide activation by Tf<sub>2</sub>O: Reduction of amides to amines by NaBH<sub>4</sub> under mild conditions. *Synlett*, **2010**, 1829–1832.
178. Smith, A. M.; Whyman, R. Review of methods for the catalytic hydrogenation of carboxamides. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 5477–5510.
179. Kuehne, M. E.; Shannon, P. J. Reduction of amides and lactams to amines by reactions with phosphorus oxychloride and sodium borohydride. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2082–2087.
180. Ravinder, B.; Rajeswar, R. S.; Panasa, R. A., Rakeshwar, B. Amide activation by TMSCl: reduction of amides to amines by LiAlH<sub>4</sub> under mild conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4908–4913.
181. Cho, S. D.; Park, Y. D.; Kim, J. J.; Falck, J. R.; Yoon, Y. J. Facile reduction of carboxylic acids, esters, acid chlorides, amides and nitriles using NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, *25*, 407–409.
182. Bhanu-Prasad, A. S.; Kanth-Bhaskar J. V.; Periasamy, M. Convenient methods for the reduction of amides, nitriles, carboxylic esters, acids and hydroboration of alkenes using NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub> system. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4623–4628.
183. Pérez-Picaso, L.; Escalante, J.; Olivo, H. F.; Rios, M. Y. Efficient microwave assisted syntheses of 2,5-diketopiperazines in aqueous media. *Molecules*, **2009**, *14*, 2836–2849.
184. Ashton, K. S.; Denti, M.; Norman, M. H.; Jean Jr., D. J. S. A general method for the facile synthesis of optically active 2-substituted piperazines via functionalized 2,5-diketopiperazines. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 4501–4504.

185. Tullberg, M.; Grøtli, M.; Luthman, K. Efficient synthesis of 2,5-diketopiperazines using microwave assisted heating. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7484–7491.
186. Dinsmore, C. J.; Beshore, D. C. Recent advances in the synthesis of diketopiperazines. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3297–3312.
187. Van, T. N.; Claes, P.; De Kimpe, N. Synthesis of hexahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolines as simplified Saframycin analoges. *Synlett*, **2014**, *25*, 69–74.
188. Vul'fson, N. S.; Puchkov, V. A.; Denisov, Y. V.; Rozynov, B. V.; Bochkarev, V. N.; Shemyakin, M. M.; Ovchinnikov, Y. A.; Antonov, V. K. Mass-spectrometer investigation of 3, 6-dialkyl-2,5-diketopiperazines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1967**, *2*, 468–474.
189. Svec, H. J.; Junk, G. A. The mass spectra of dipeptides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *56*, 2278–2282.
190. Dillon, M.; Du Bois, D.; Lai, Y.; Hawley, R. C.; Beihan, W. Azaindole P2X3 and P2X2/3 modulators. *US Pat. 2010/0144758 A1*, **2010**.
191. Di Fabio, R.; Marchionni, C.; Micheli, F.; Pascuarello, A.; Perini, B.; St-Denis, Y. Corticotropin releasing factor antagonists. *US Pat. WO 02/100863 A1*, **2002**.
192. Barluenga, J.; Bayón, A.; Asensio, G. A New and Specific Method for the Monomethylation of Primary Amines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1334–1335.
193. Wright, W. B. J.; Brabander, H. J.; Hardy, R. A. J. Synthetic Analgesics. II. Basic Anilides and Carbanilates. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 476–485.
194. University of Wisconsin. Disponible en la web: <[http://www.chem.wisc.edu/courses/116/OtherDoc/pKas\\_of\\_Organic\\_Acids\\_and\\_Base\\_s.pdf](http://www.chem.wisc.edu/courses/116/OtherDoc/pKas_of_Organic_Acids_and_Base_s.pdf)>, [fecha de acceso: 25 de marzo 2016].
195. The Scripps Research Institute. Disponible en la web: <<http://www.scripps.edu/baran/heterocycles/Essentials1-2009.pdf>>, [fecha de acceso: 3 de marzo 2016].
196. Booth, H. Proton magnetic resonance studies of cyclic compounds. Part I. 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1841–1847.
197. Staben, S.; Feng, J.; Loke, P. L.; Montalbetti, C. A. G. N. 6,5-Heterocyclic alcohol compounds and uses therefor. U. S. Patent 20120214762, **2012**.

198. Acosta, L. M.; Jurado, J.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Five closely related 4-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepines: similar molecular structures but different supramolecular assemblies. *Acta Cryst.*, **2015**, *C71*, 1062–1068.
199. Acosta-Quintero, L. M.; Burgos, I.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Similar molecular constitutions but different conformations and different supramolecular assemblies in two related fused tetracyclic benzo[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepine derivatives. *Acta Cryst.*, **2016**, *C72*, 52–56.
200. Acosta-Quintero, L. M.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C. Six polycyclic pyrimidoazepine derivatives: syntheses, molecular structures and supramolecular assembly. *Acta Cryst.*, **2016**, *C72*, 346–357.
201. National Cancer Institute. Tipos de cancer [en línea]: <<http://www.cancer.gov/espanol/que-es#tipos>>, [fecha de acceso: 30 de marzo 2016].
202. Pardo C.; Cendales, R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007–2011. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, **2015**, pp 148.
203. Rudek, M.A.; Chau, C. H.; Figg, W.; McLeod, H.L. Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Humana Press, seg. edi. **2014**. pp 23–39.
204. National Cancer Institute. criterios de selección [en línea]: <[https://dtp.cancer.gov/discovery\\_development/nci60/docs/ScreeningSubFlowChart.pdf](https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci60/docs/ScreeningSubFlowChart.pdf)>, [fecha de acceso: 30 de marzo 2016].
205. National Cancer Institute. Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anti-cancerígena [en línea]: <[https://dtp.cancer.gov/discovery\\_development/nci-60/methodology.htm](https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm)>, [fecha de acceso: 30 de marzo 2016].
206. Boyd, M. R.; Paull, K. D. Some practical considerations of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.*, **1995**, *34*, pp 91–109.

## BIBLIOGRAFÍA

Bouillon, J. -P.; Buillon, V.; Wynants, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. Trifluoromethylated pyrimidines starting from trifluoroacetyl-lactams, -lactone and -cyclohexanone. *Heterocycles*, **1994**, *37*, 915–932.

Boyd, M. R.; Paull, K. D. Some practical considerations of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.*, **1995**, *34*, pp 91–109.

Cai, Q.; Liu, J. Process for preparation of epinastine. CN103012408, **2013**.

Kisielowski-Ruppert, L.; Moersdorf, J. P.; Grafe, I.; Ahrens, K. Preparation of mianserin using benzylaminoethanol. DE4305659, **1994**.

Kobayashi, S. Synthesis of pyrimidines and condensed pyrimidines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 2835–2839.

Li, X.; Zuo, C.; Dai, X.; Xia, L.; Chi, Q.; Ren, J. Synthesis of epinastine hydrochloride (3-amino-9,13-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride) from 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine maleate. CN105153169, 2015.

Liu, J.; Chen, Y.; Liu, J. A process for preparing 6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine-6-methanamine. CN104974164, **2015**.

Liu, K. K.-C.; Li, J.; Sakya, S. Synthetic Approaches to the 2003 New Drugs. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2004**, *4*, 1105–1125.

Matsumori, Y.; Maekawa, S. Preparation of 6-aminomethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine as intermediate for antiallergic epinastine hydrochloride.

JP2003321454, **2003**.

Meng, W.; Pei, D.; Ran, Y.; Song, X. Process for preparation of Epinastine hydrochloride and intermediates thereof. CN103509025, 2014.

Morita, K.; Kobayashi, S.; Shimadzu, H.; Ochiai, M. A novel one-step synthesis of pyrimidines and condensed pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *3*, 861–864.

Pawłowska, J.; Czarnocki, Z.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. K. Stereoselective synthesis of (*R*)-(–)-mianserin. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3335–3342.

Ravinder, B.; Rajeswar, R. S.; Panasa, R. A., Rakeshwar, B. Amide activation by TMSCl: reduction of amides to amines by LiAlH<sub>4</sub> under mild conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4908–4913.

Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. The enantioselective synthesis of (*S*)-(+)-mianserina and (*S*)-(+)-epinastine. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 1509–1513.

Schneider, H. Process for preparation of 3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride. *Eur. Pat. Appl.* EP496306, **1992**.

Shimamura, H.; Terashima, K.; Yamashita, T. Preparation of dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepines for antiallergic agents and its intermediates. JP2001131177, **2001**.

Shurrab, N. K.; El-Louh, A. K.; Al-Meghari, I. M.; Ferrwanah, A. E. R. Synthesis of a new series of biphenyl-substituted, fused 1,2,4-triazoles by oxidative cyclisation and Dimroth rearrangement. *J. Chem. Res.*, **2013**, *37*, 91–94.

Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of heterocycles via Pd–ligand controlled cyclization of 2–chloro–*N*–(2–vinyl)aniline: Preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines and acridines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14048–14051.

van der Burg, W. J.; Gisors, J. D. Polycyclic piperazines. US3534041, **1970**.

Wang, B.; Tan, Z. Method for synthesis of epinastine. CN101130544, **2008**.

Wikström, H. V.; Mensonides–Harsema, M. M.; Cremers, T. I.; Moltzen, E. K.; Arnt, J. Synthesis and pharmacological testing of 1,2,3,4,10,14b–hexahydro–6–methoxy–2–methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2–*a*]azepine and its enantiomers in comparison with the two antidepressants mianserin and mirtazapine. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280–3285.

Yong, H.; Shiyun, C.; Yonghao, G.; Zonghao, W. Method for synthesizing epinastine. CN104447757. **2015**.

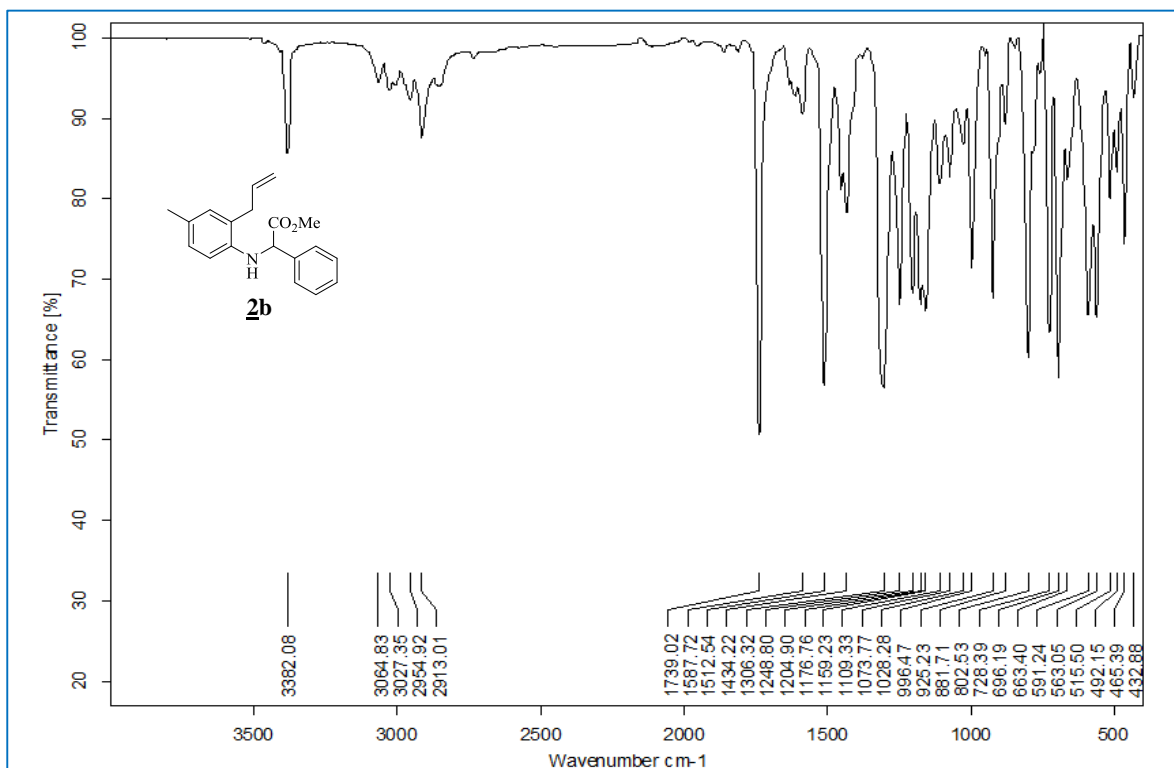
Zhao, Z. Process for preparation of mianserin hydrochloride. CN101544644, **2009**.

# **ANEXOS**

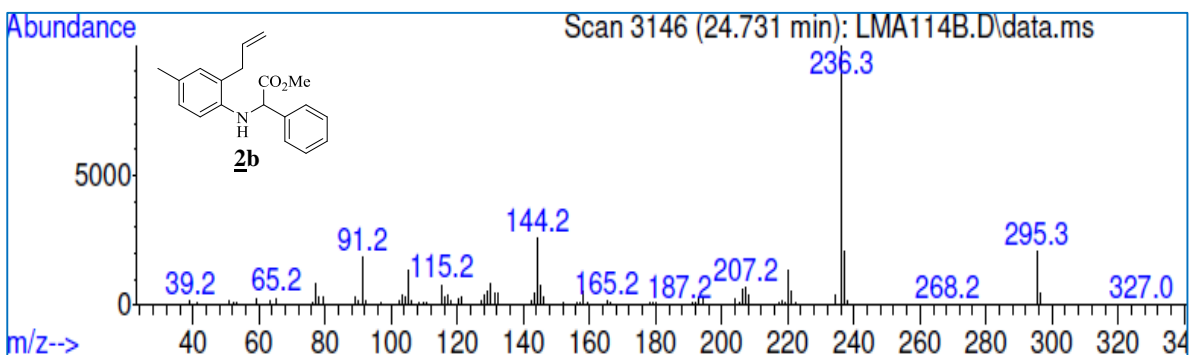
**ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, COSY  
 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  Y NOESY SELECCIONADOS**

ANEXOS A. ESPECTROS DE IR, MS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LOS 2–  
((2-ALIL-3-CLORO-6-METILFENIL)AMINO)ACETATOS DE METILO 2b,c

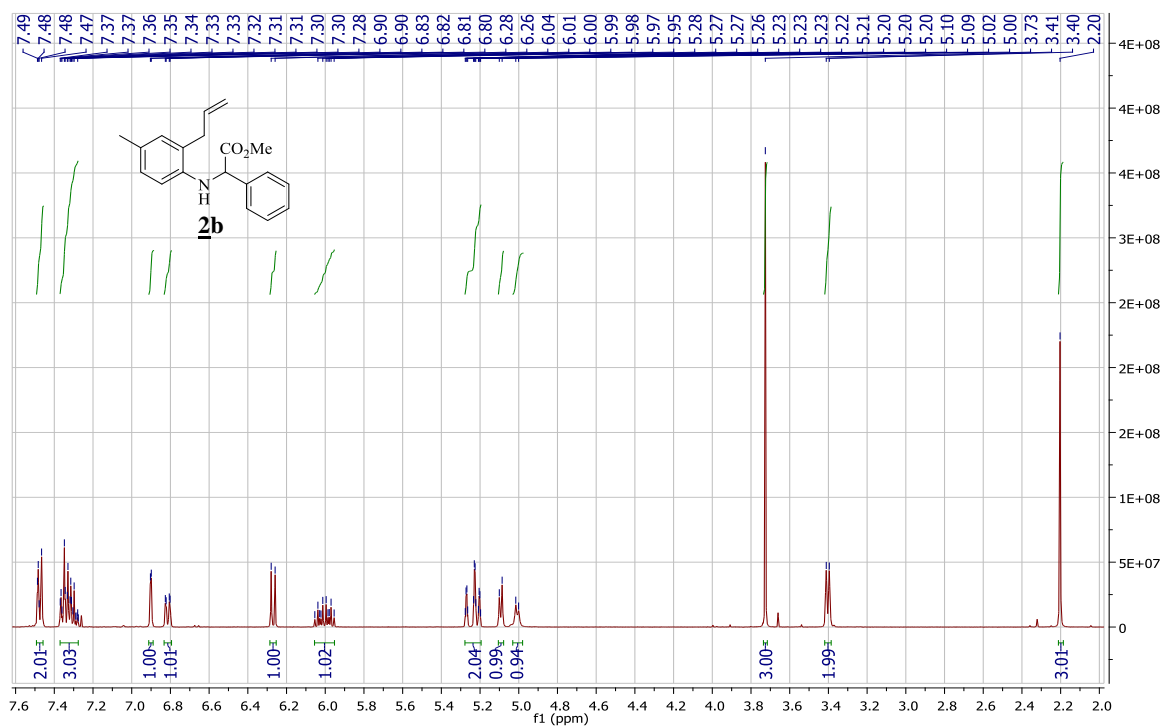
Anexo A.1. Espectro de IR de 2b



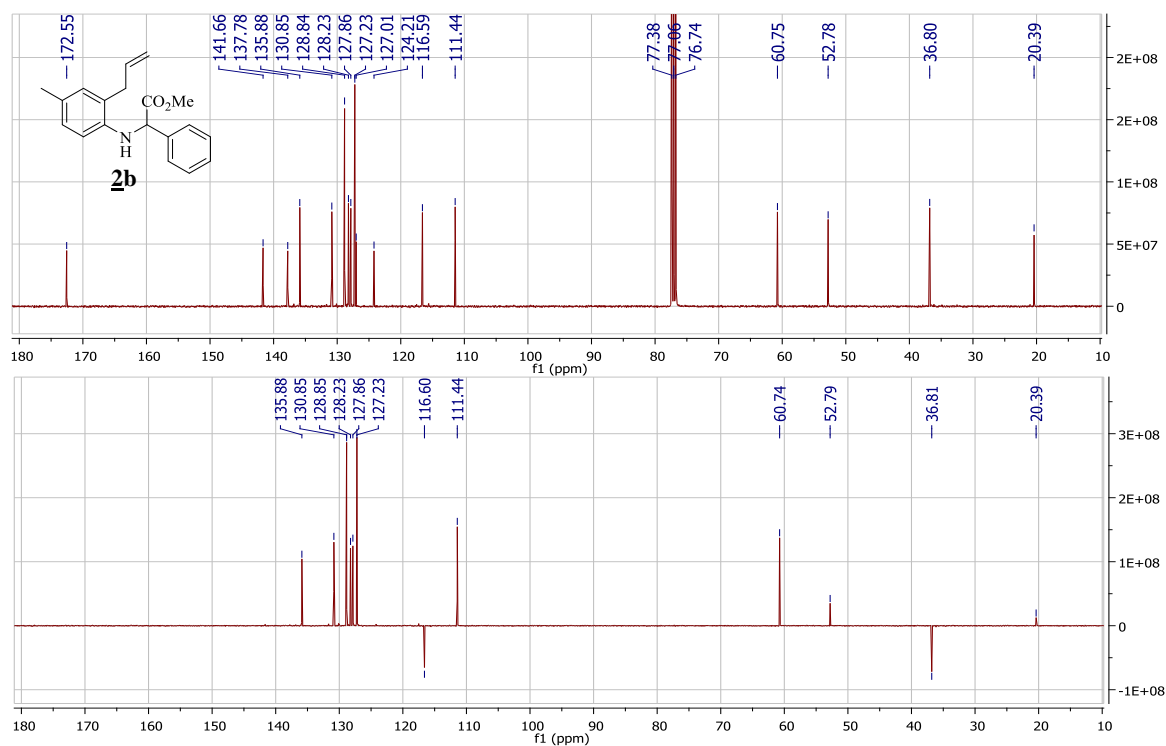
Anexo A.2. Espectro de MS de 2b



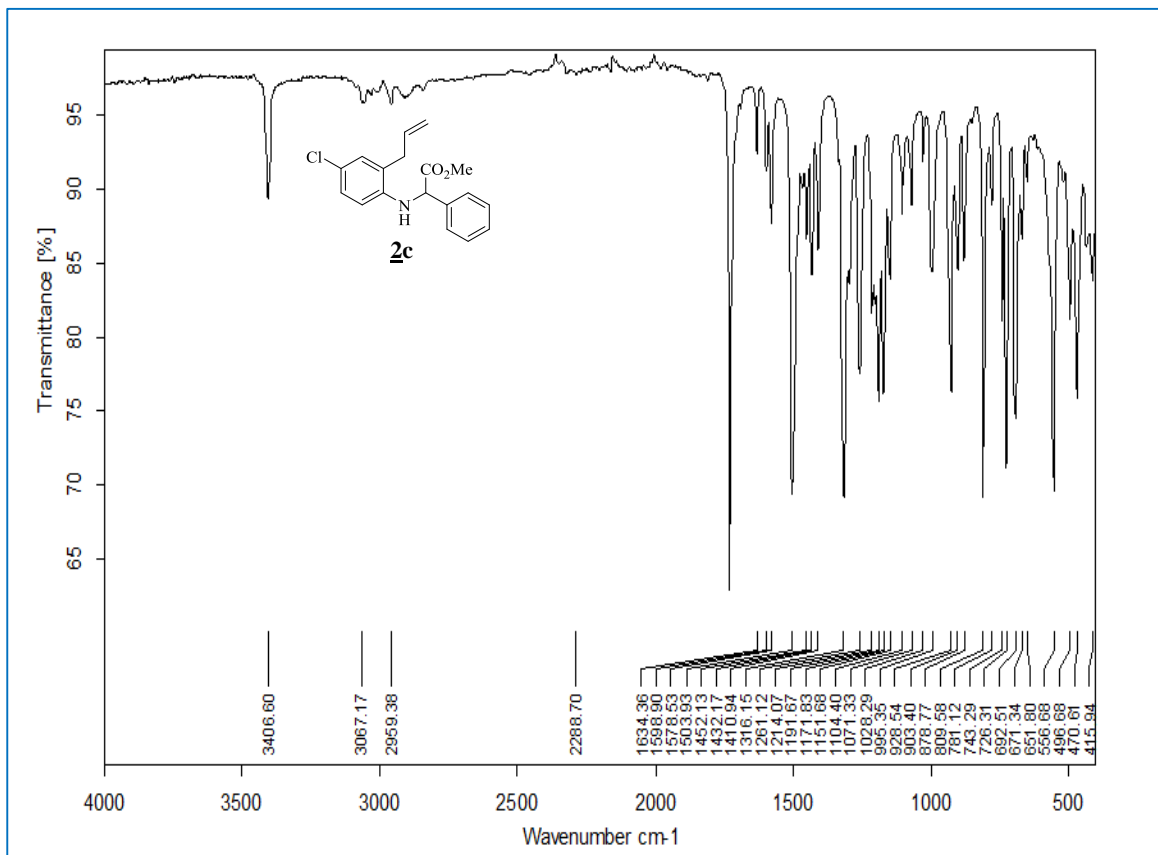
### Anexo A.3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 2b



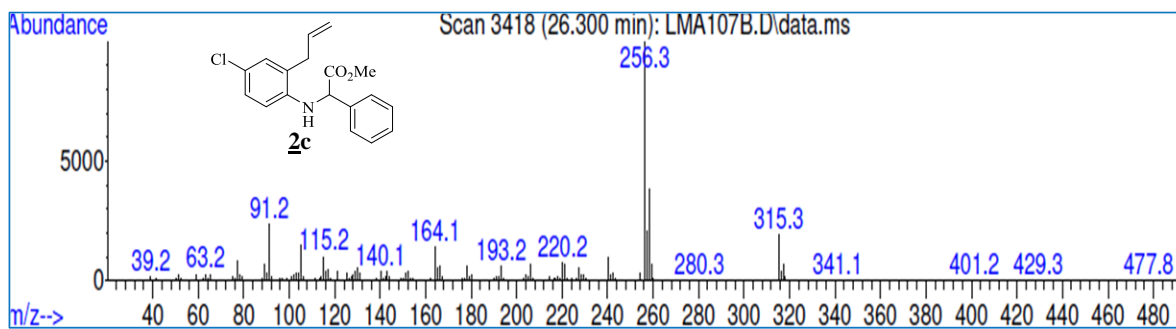
### Anexo A.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 2b



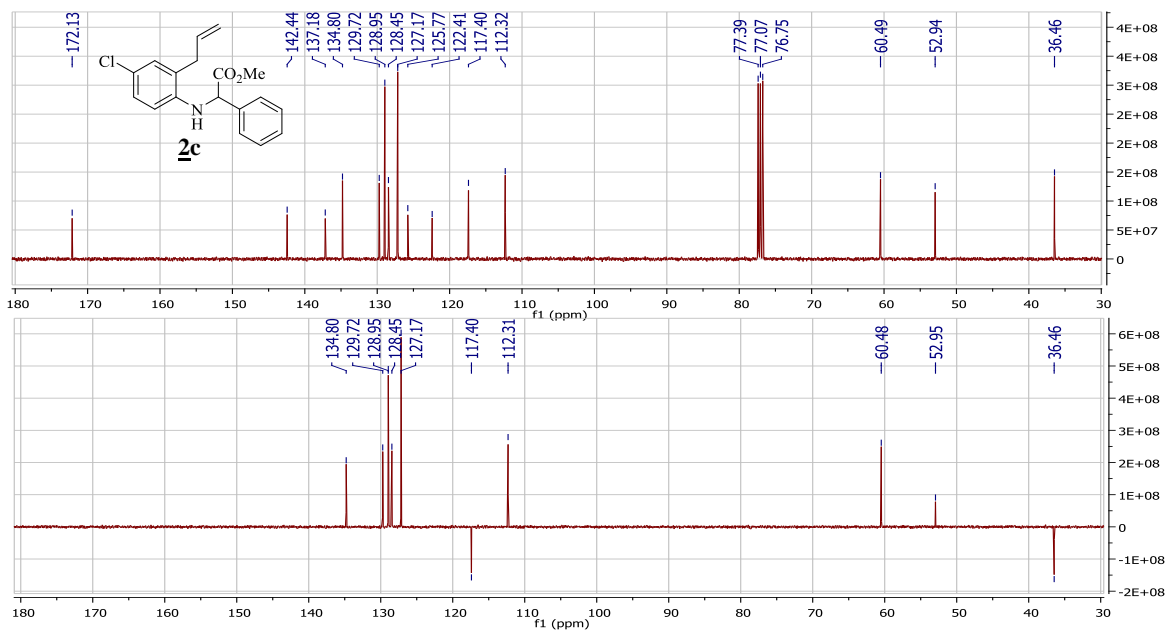
### Anexo A.5. Espectro de IR de 2c



### Anexo A.6. Espectro de MS de 2c

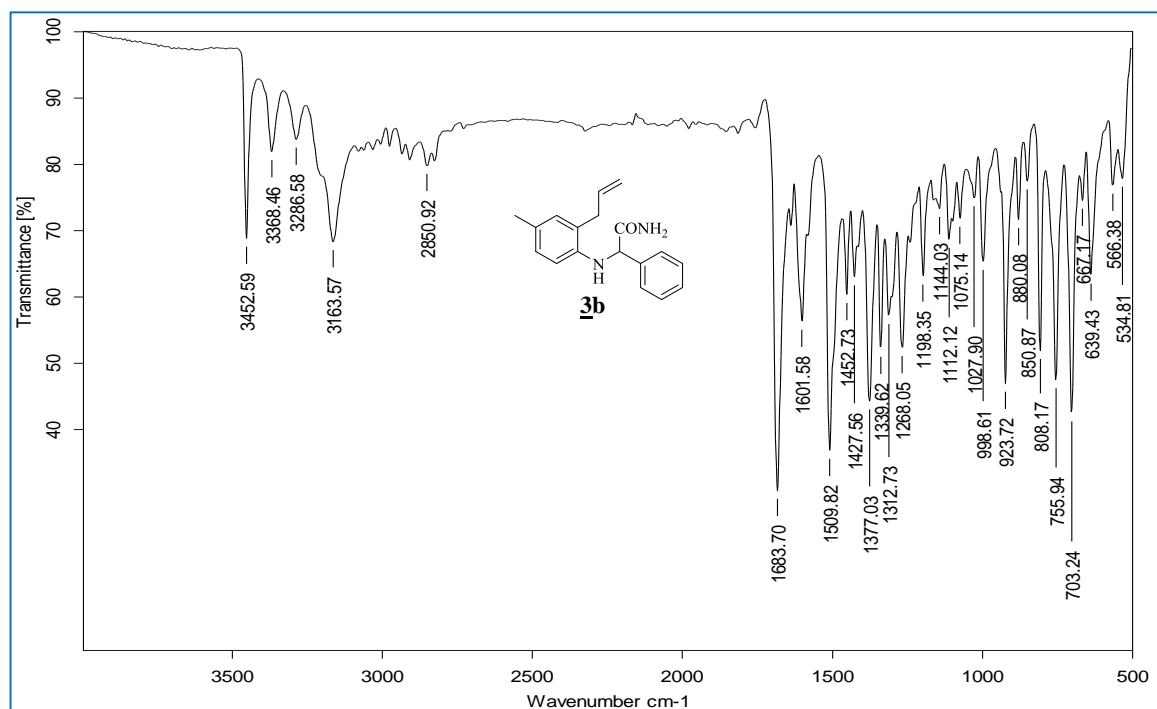


## Anexo A.7. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT 135 de **2c**

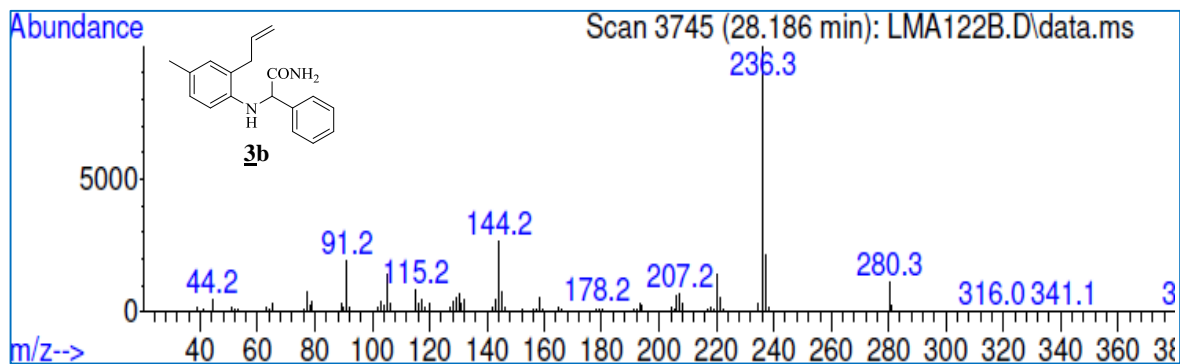


## ANEXOS B. ESPECTROS DE IR, MS, RMN $^1\text{H}$ Y RMN $^{13}\text{C}$ Y DEPT 135 DE LAS 2-((2-ALILFENIL)AMINO)-2-FENILACETAMIDAS **3b,c**

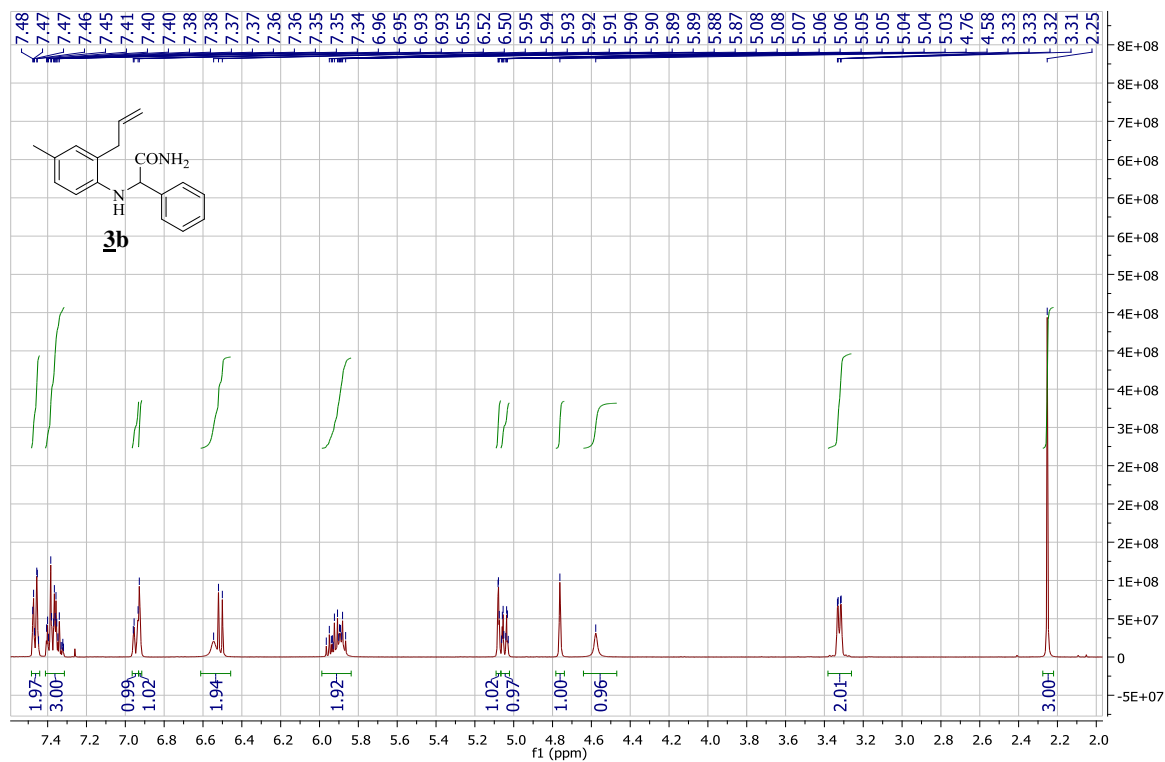
### Anexo B.1. Espectro de IR de **3b**



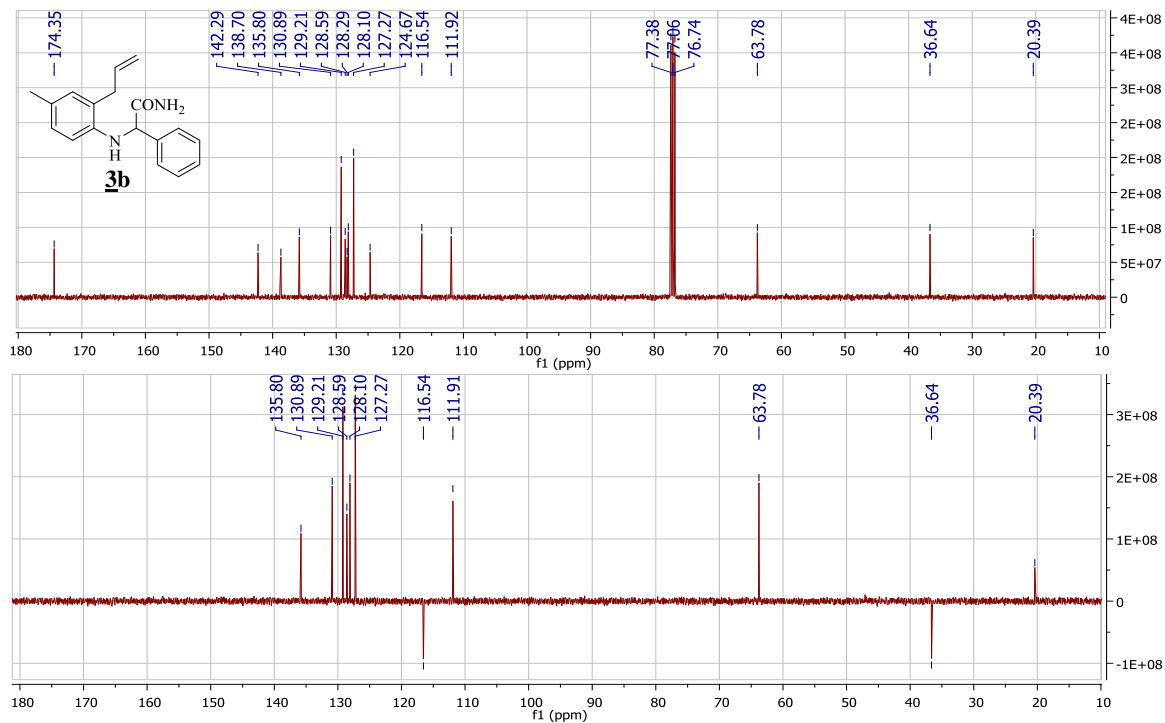
## Anexo B.2. Espectro de MS de **3b**



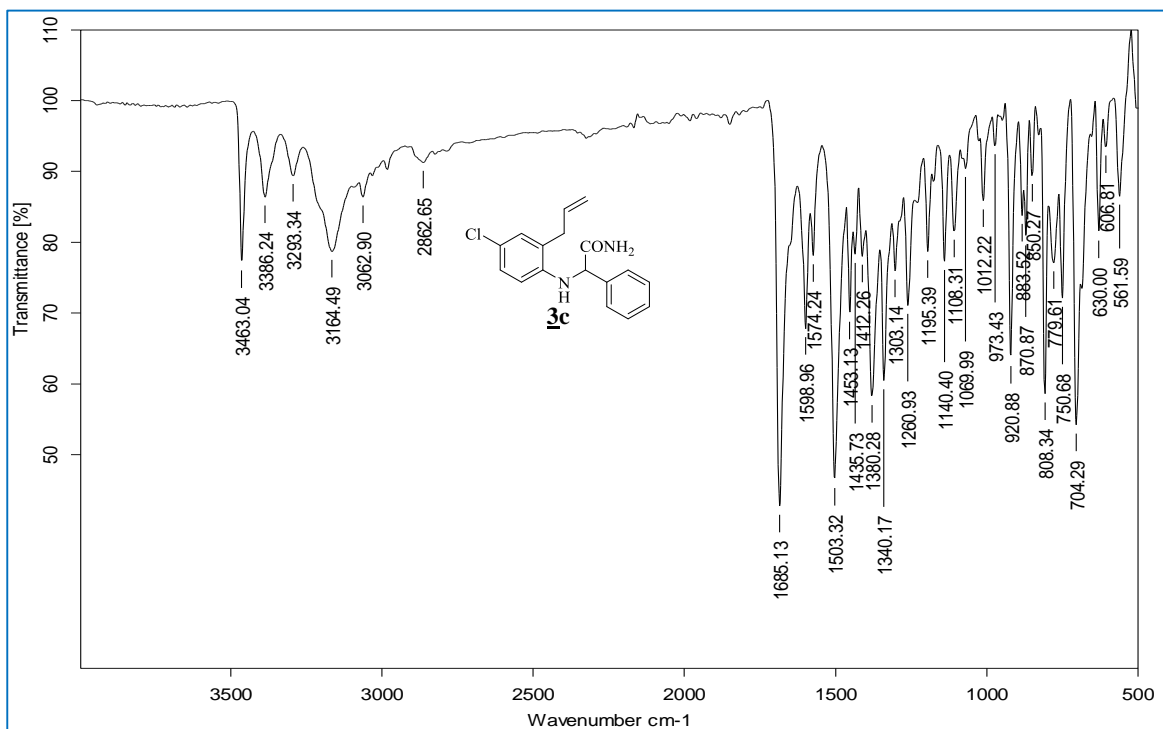
## Anexo B.3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **3b**



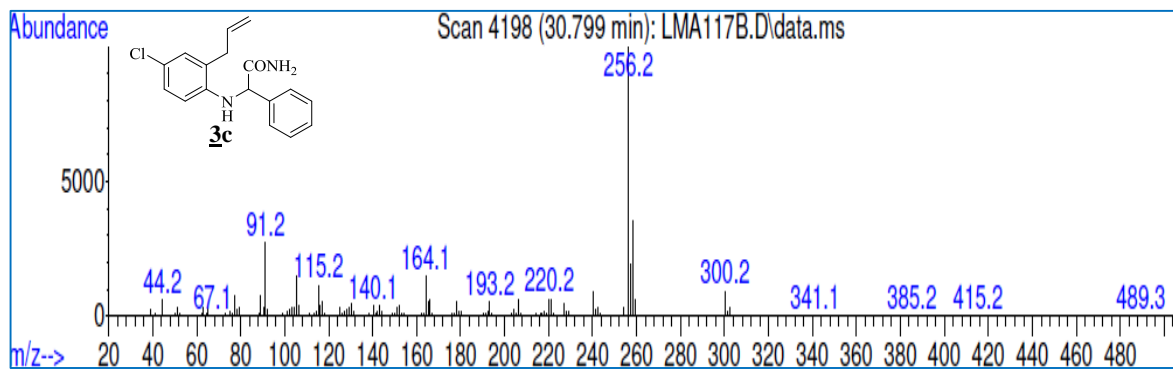
### Anexo B.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 3b



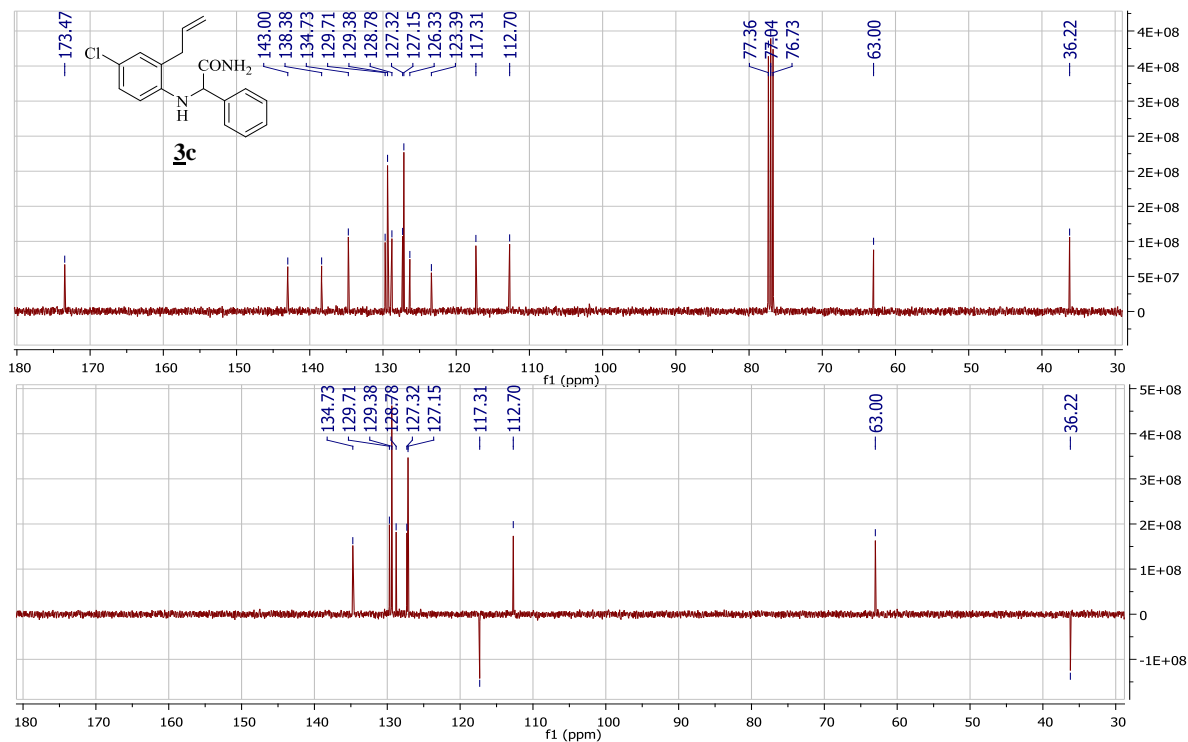
### Anexo B.5. Espectro de IR de 3c



### Anexo B.6. Espectro de MS de **3c**

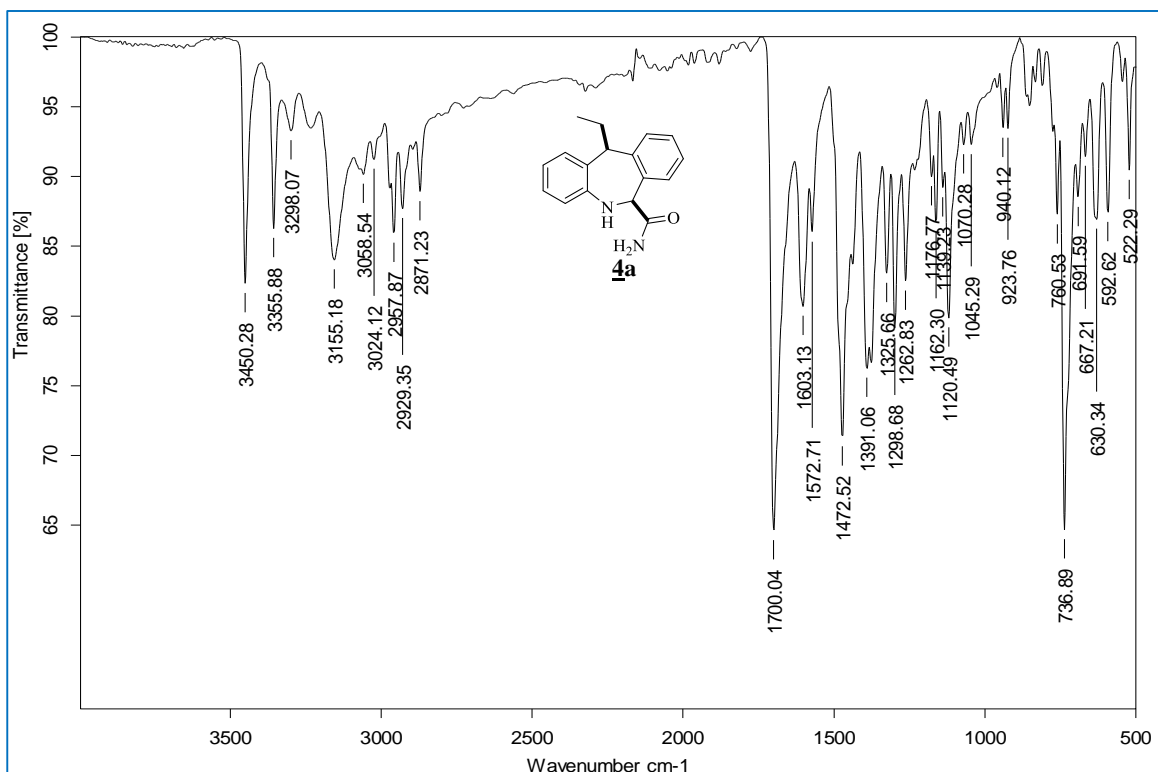


### Anexo B.7. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **3c**

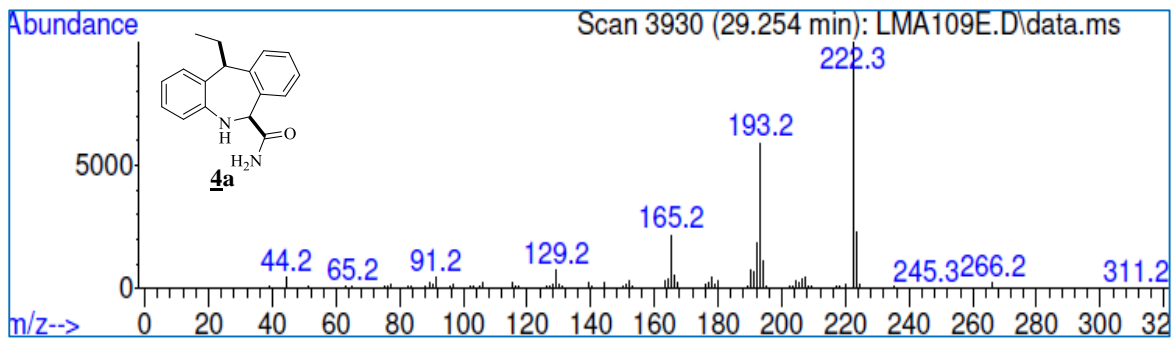


ANEXOS C. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LAS  
*cis/trans*-11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPINA-6-  
CARBOXAMIDAS 4a'

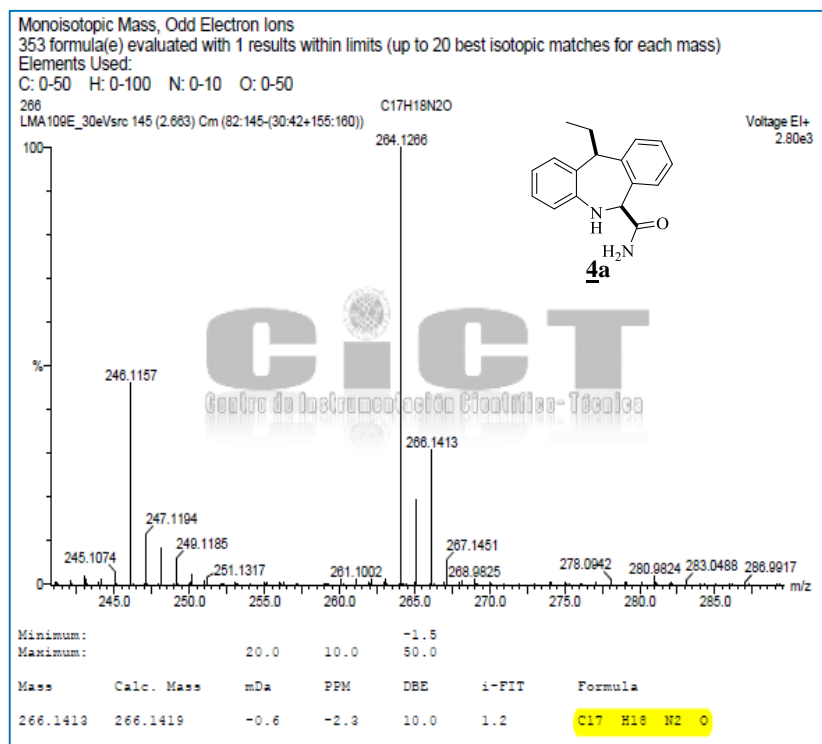
Anexo C.1. Espectro de IR de 4a



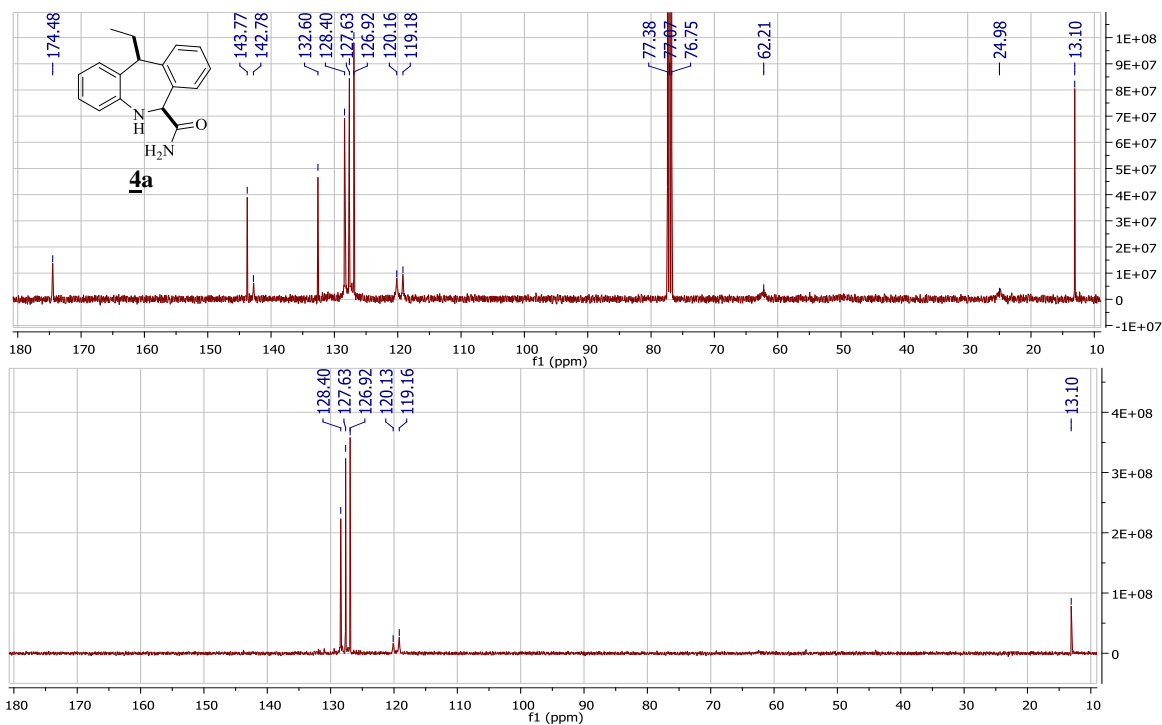
Anexo C.2. Espectro de MS de 4a



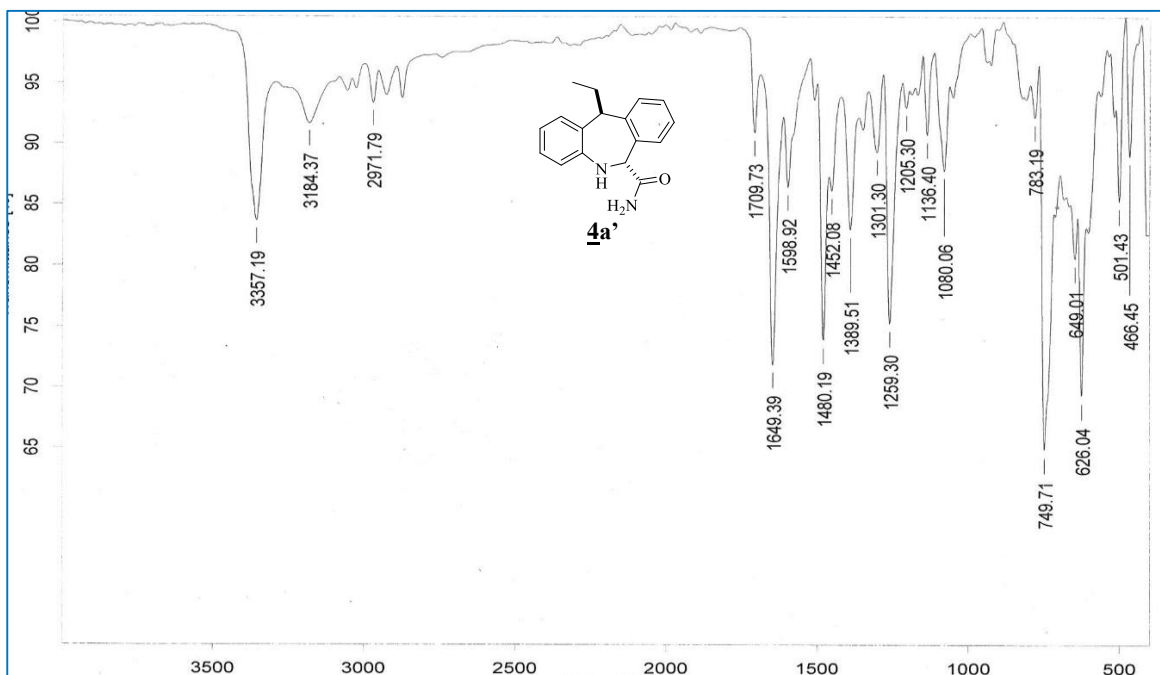
### Anexo C.3. Espectro de HRMS de **4a**



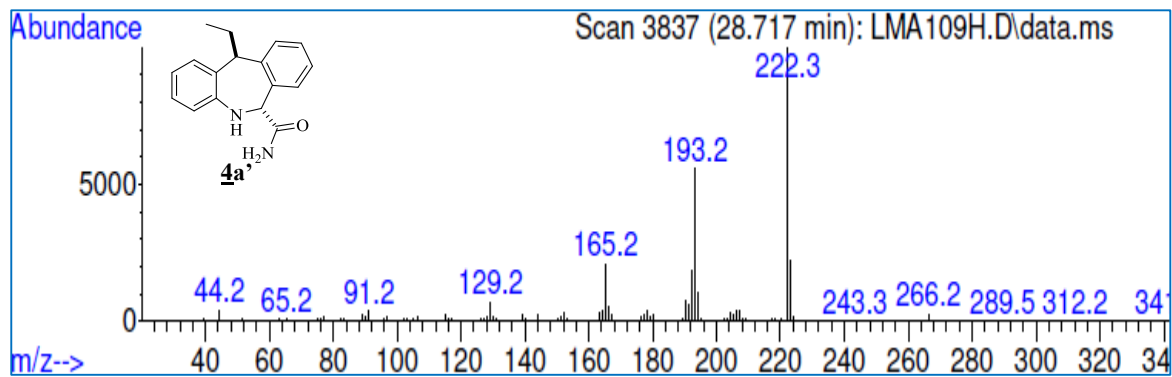
### Anexo C.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **4a**



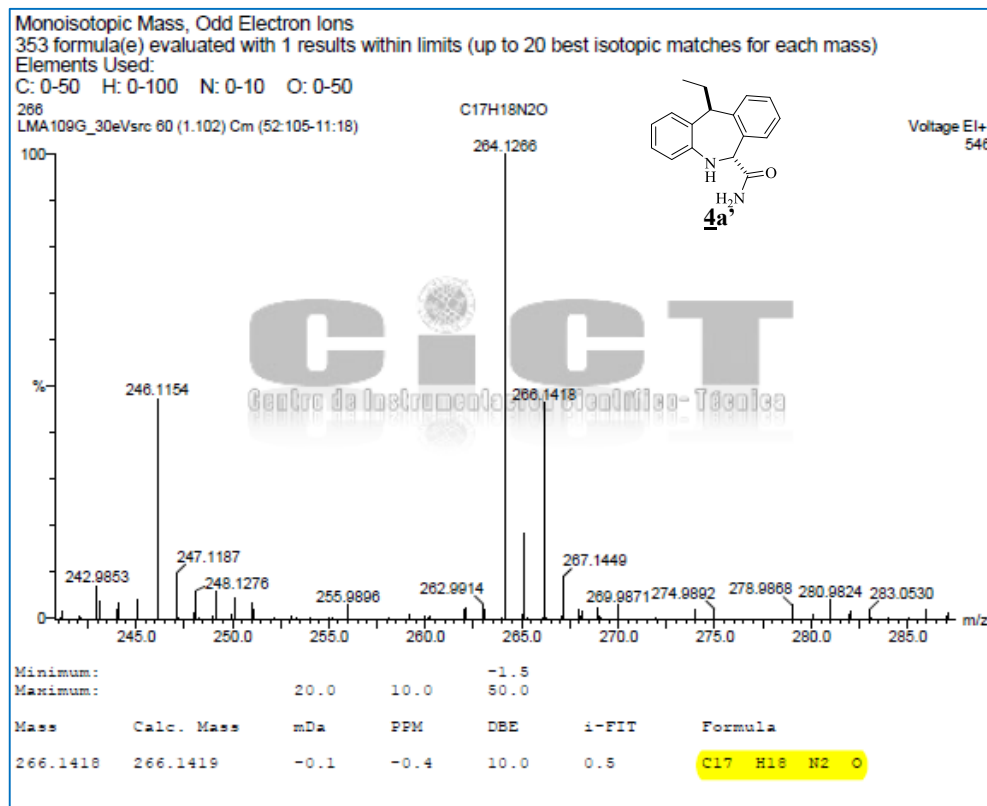
### Anexo C.5. Espectro de IR de **4a'**



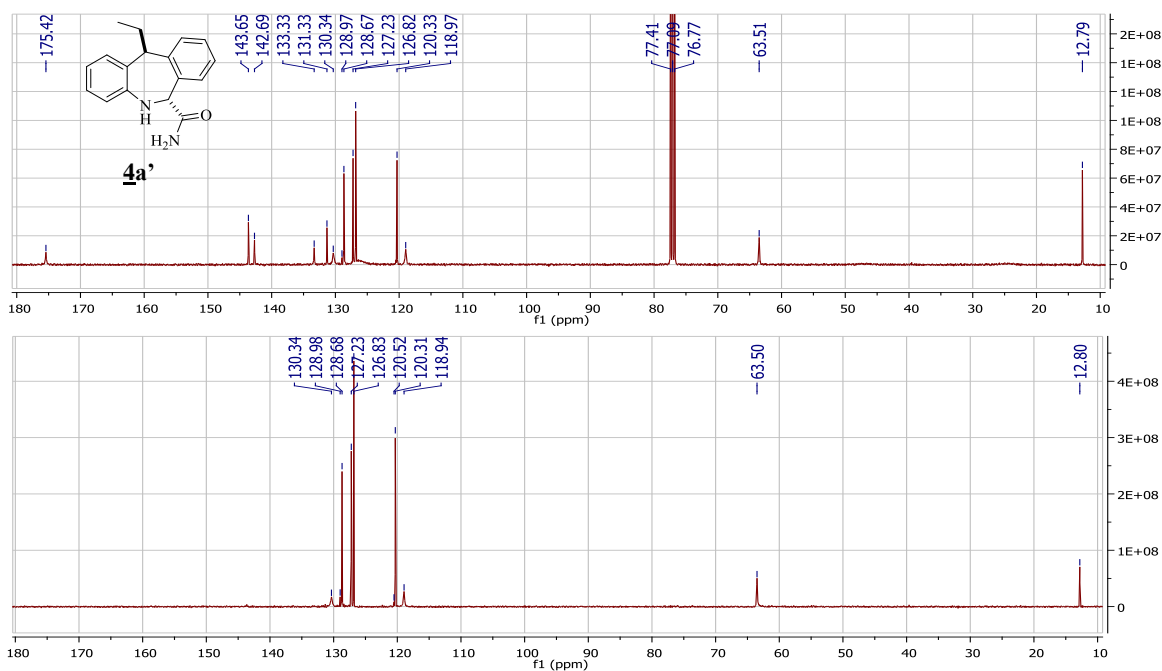
### Anexo C.6. Espectro de MS de **4a'**



### Anexo C.7. Espectro de HRMS de 4a'

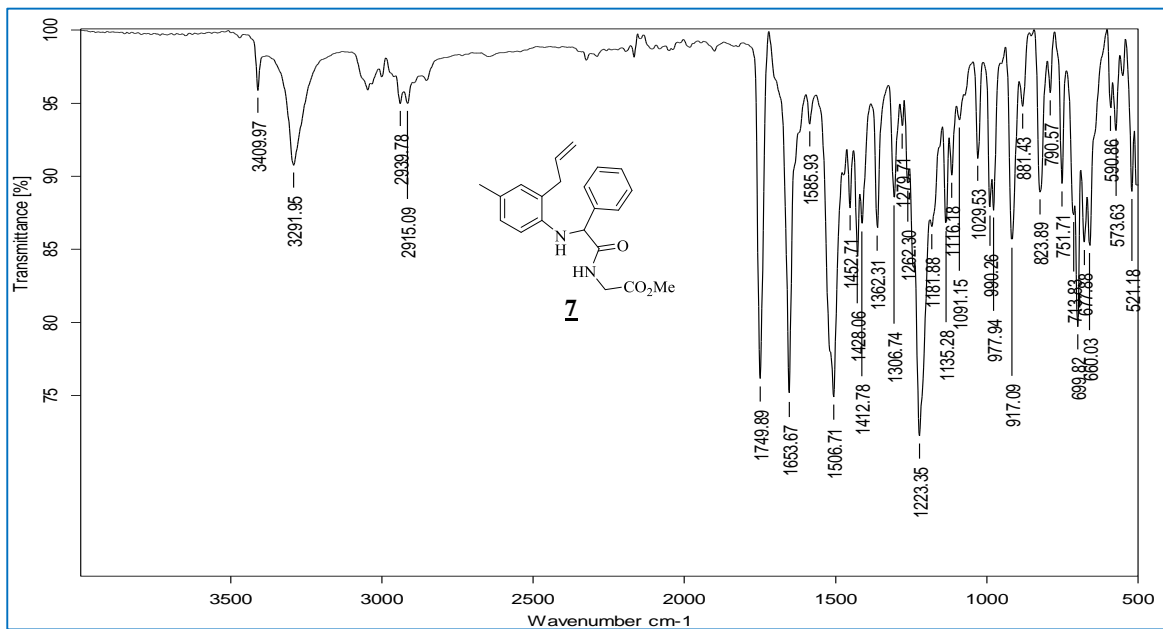


### Anexo C.8. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 4a'

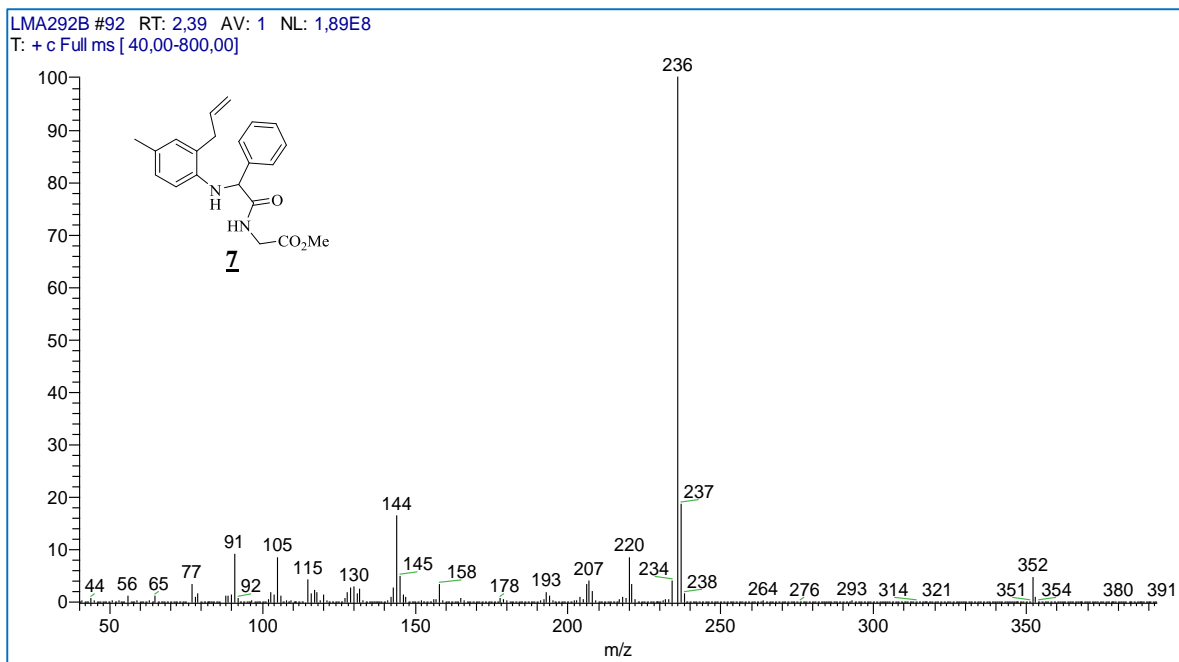


## ANEXOS D. ESPECTROS DE IR, MS, RMN <sup>1</sup>H Y RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LOS COMPUESTOS 7 Y 8

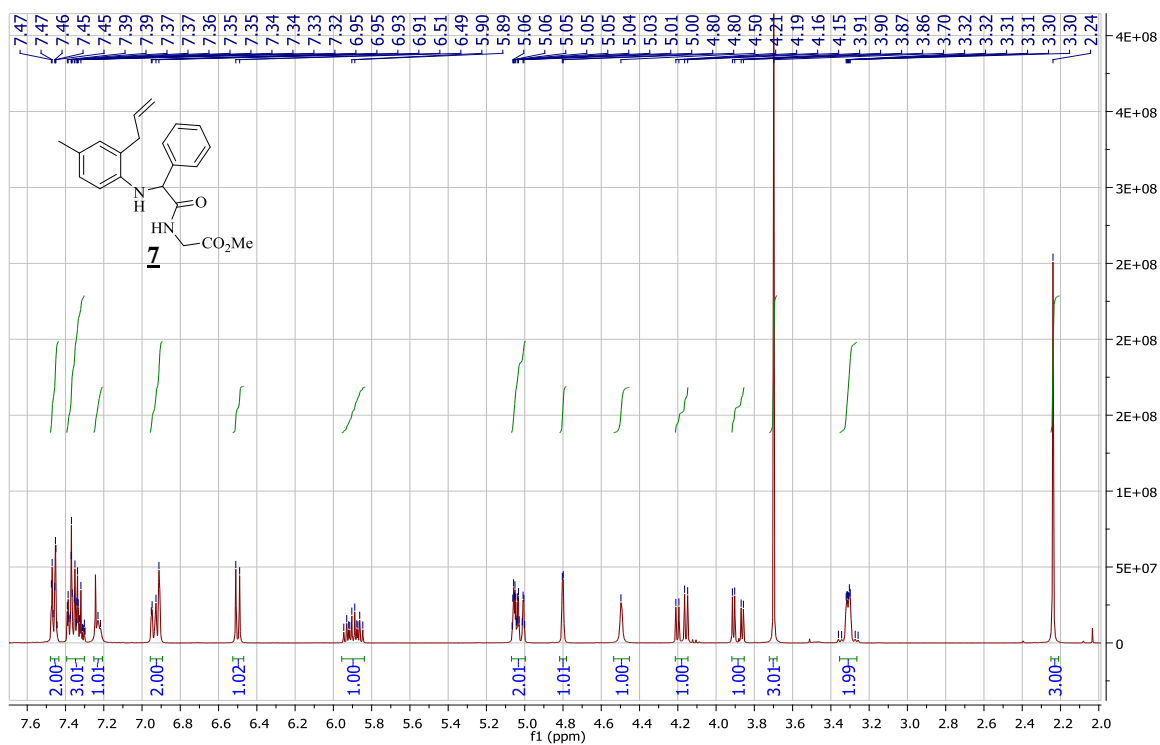
### Anexo D.1. Espectro de IR de 7



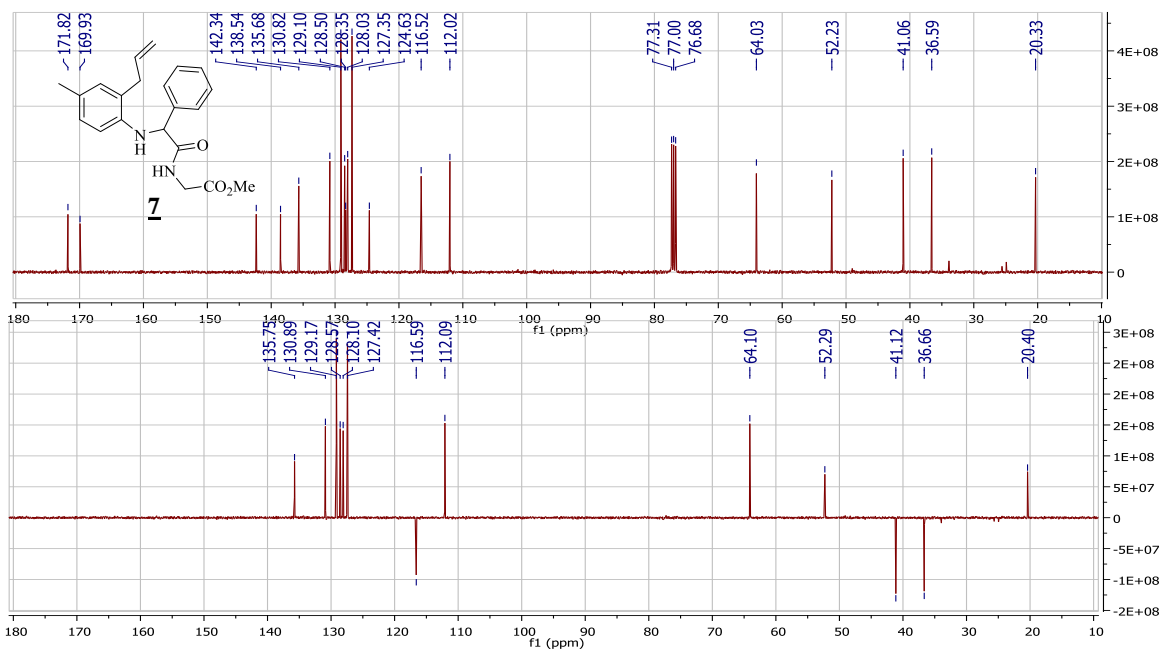
### Anexo D.2. Espectro de MS de 7



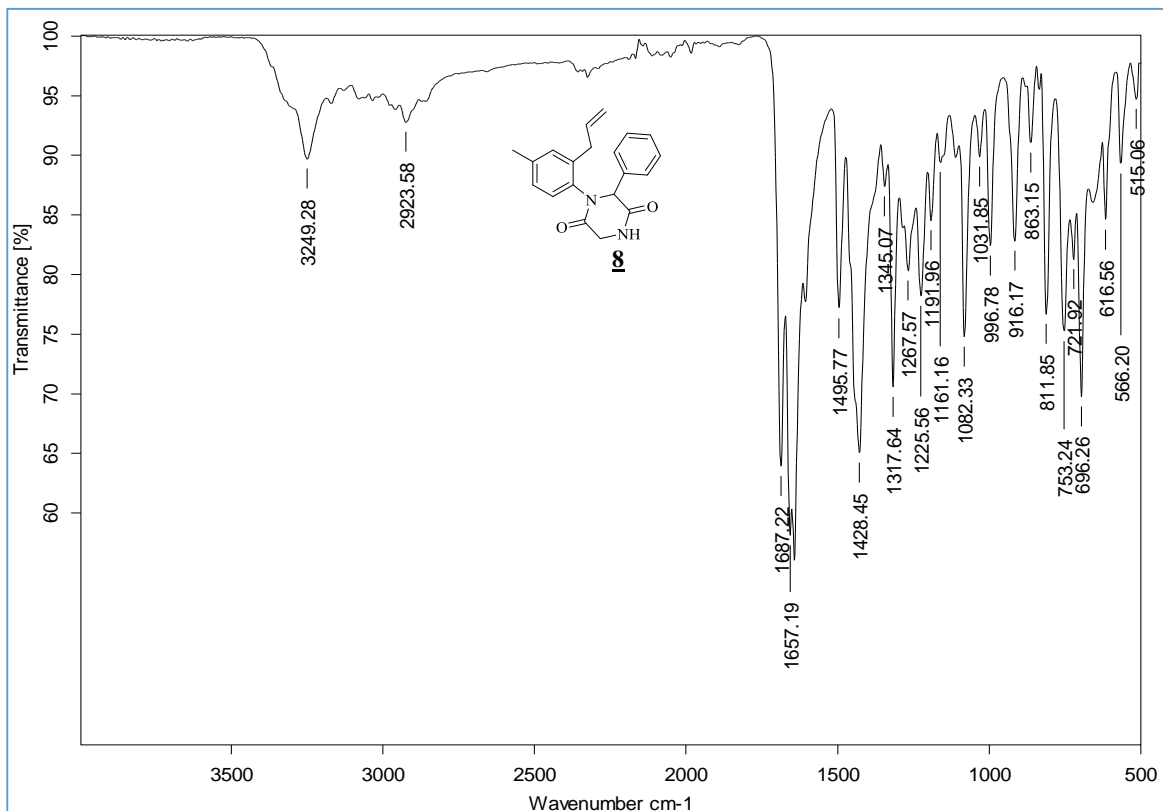
### Anexo D.3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **7**



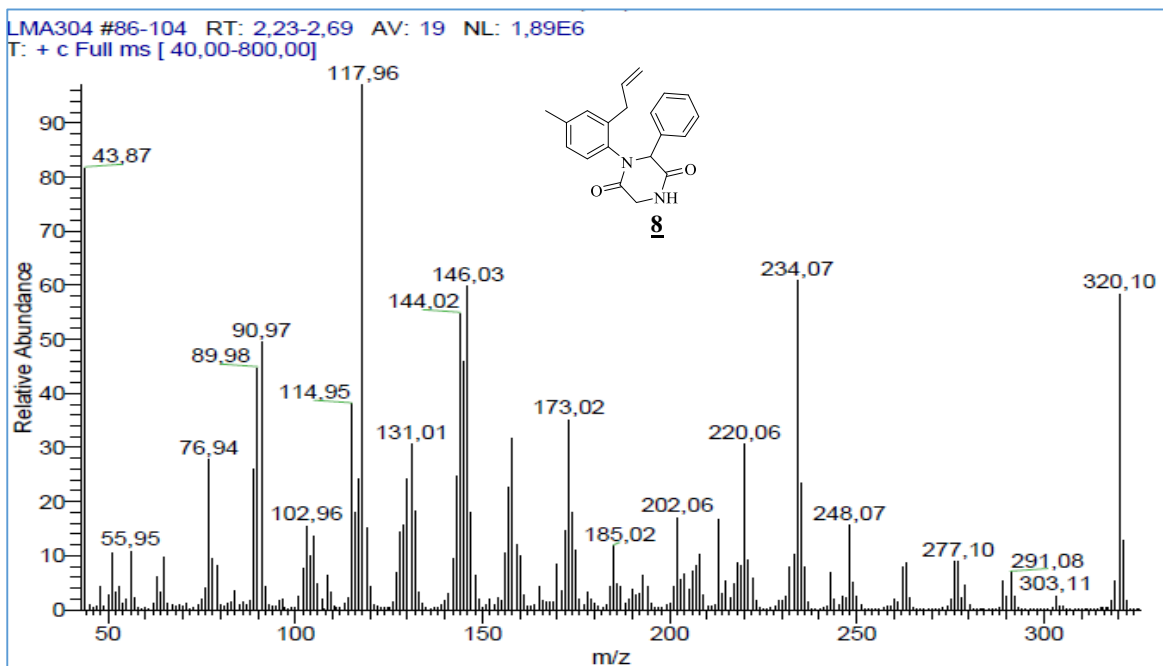
### Anexo D.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **7**



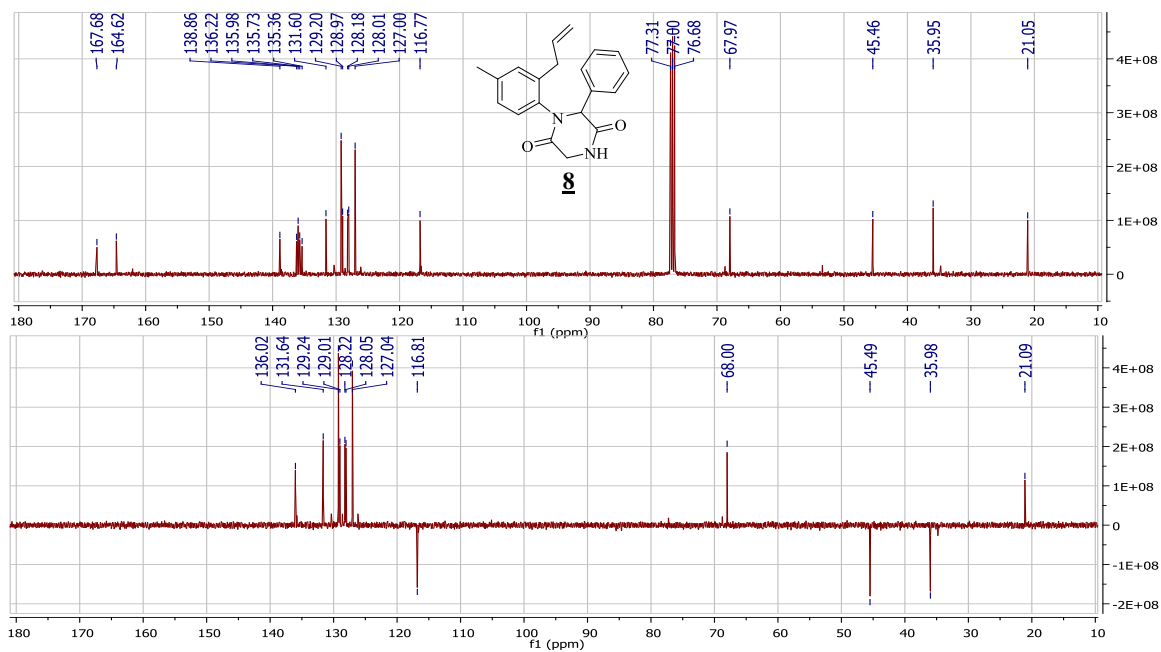
### Anexo D.5. Espectro de IR de **8**



### Anexo D.6. Espectro de MS de **8**

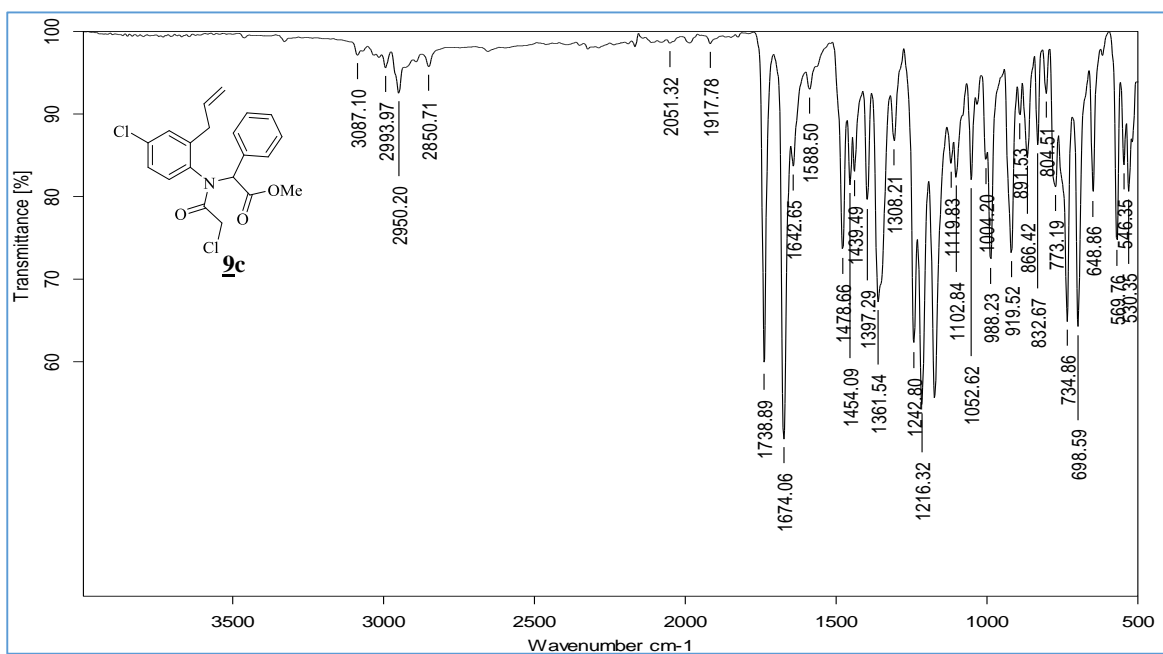


## Anexo D.7. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **8**

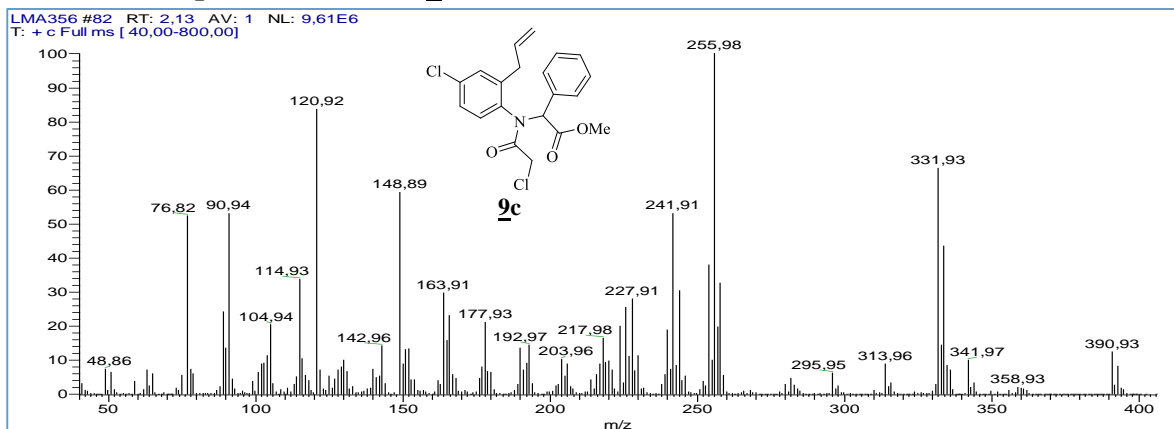


## ANEXOS E. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LOS COMPUESTOS **9c** Y **10c**

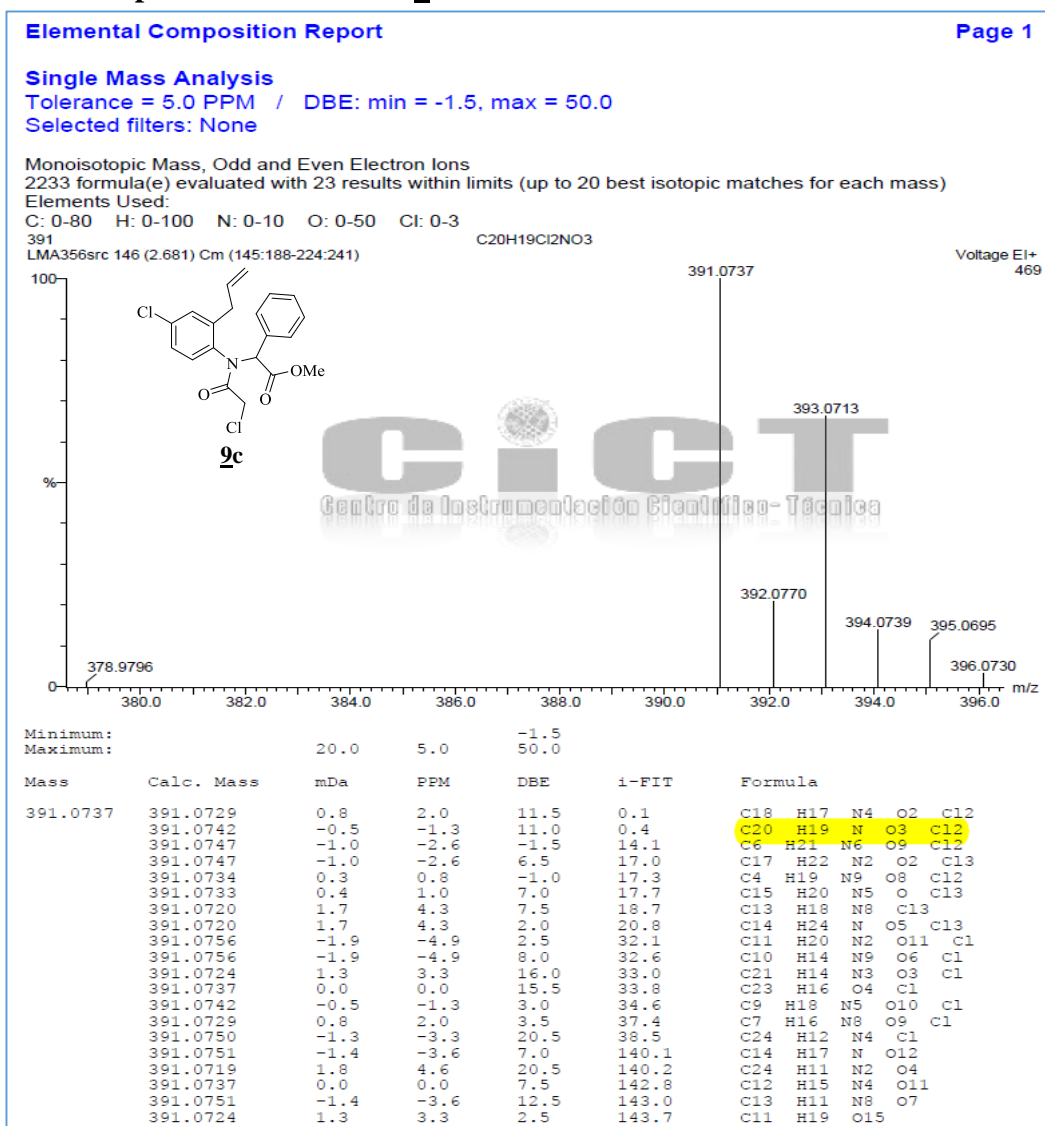
### Anexo E.1. Espectro de IR de **9c**



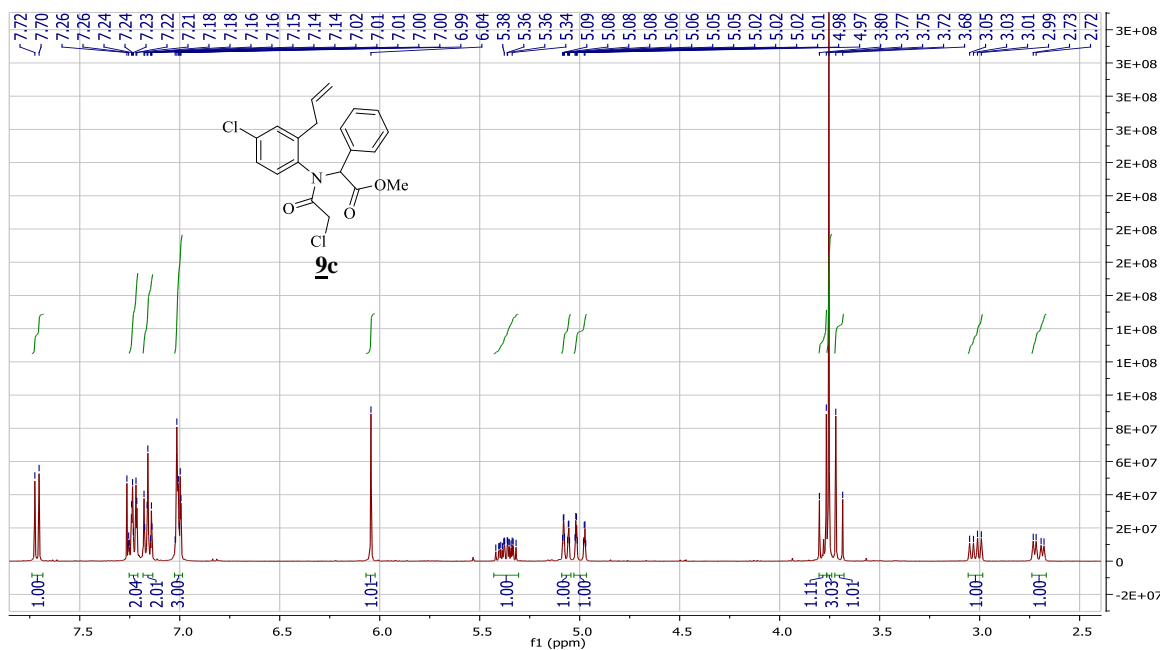
## Anexo E.2. Espectro de MS de 9c



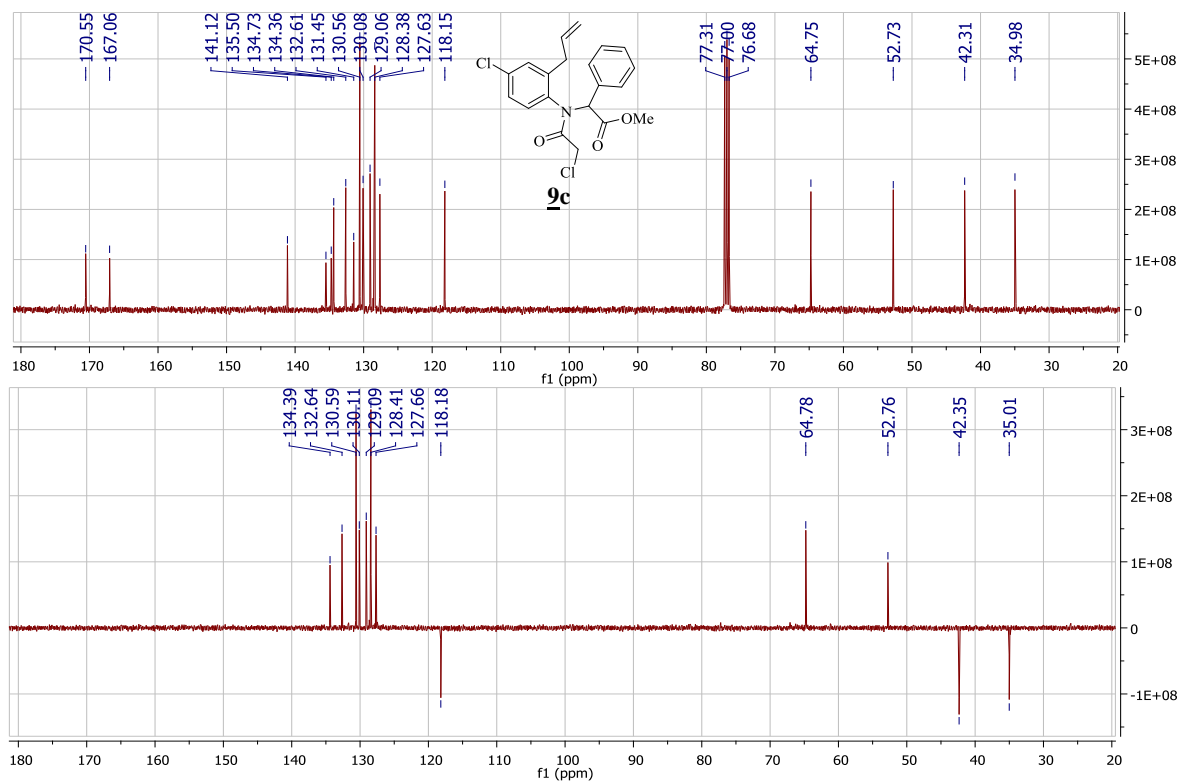
## Anexo E.3. Espectro de HRMS de 9c



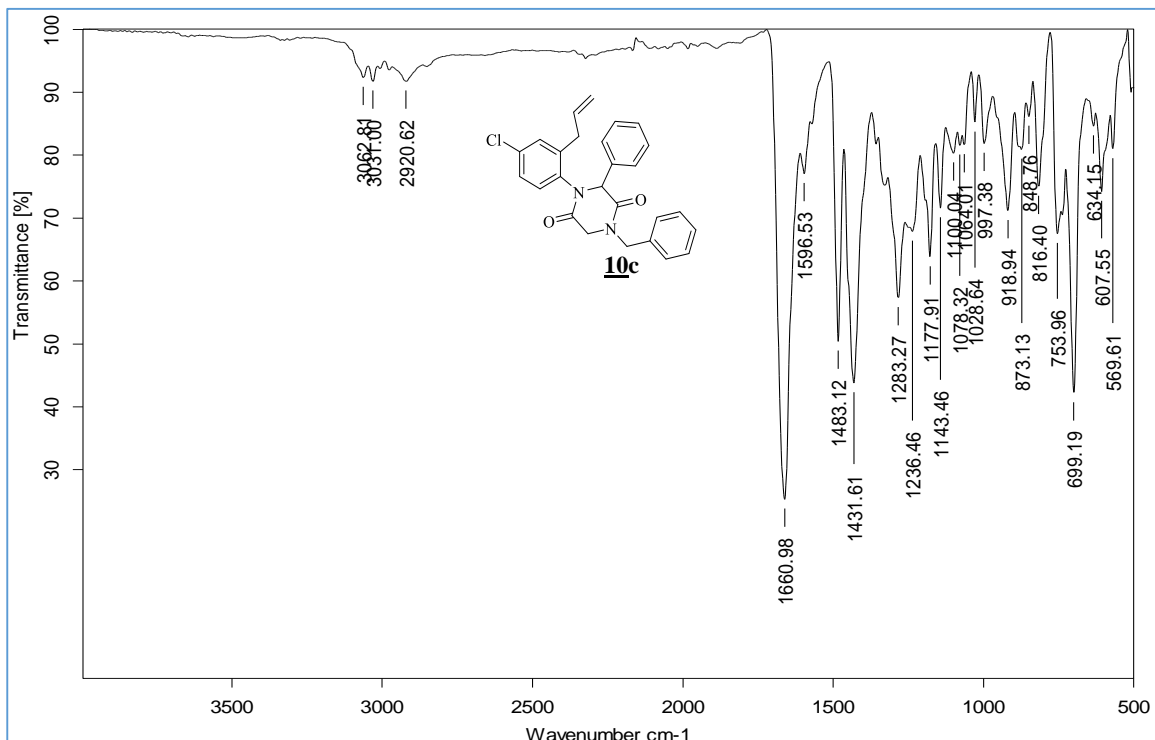
### Anexo E.4. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de **9c**



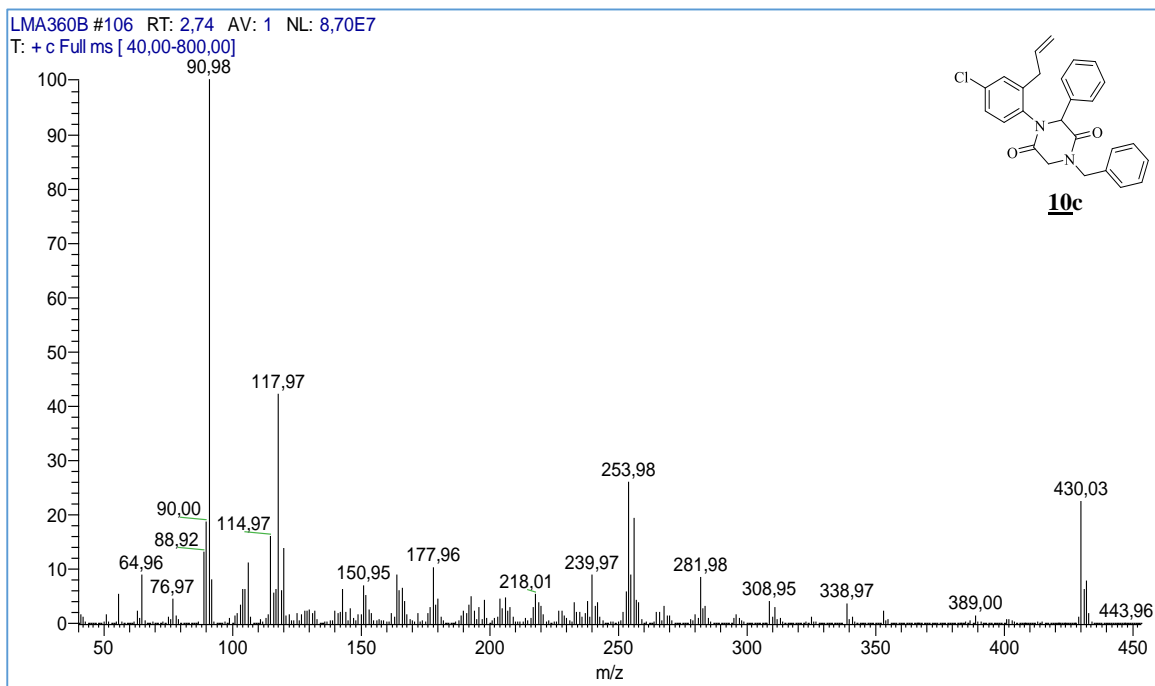
### Anexo E.5. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT 135 de **9c**



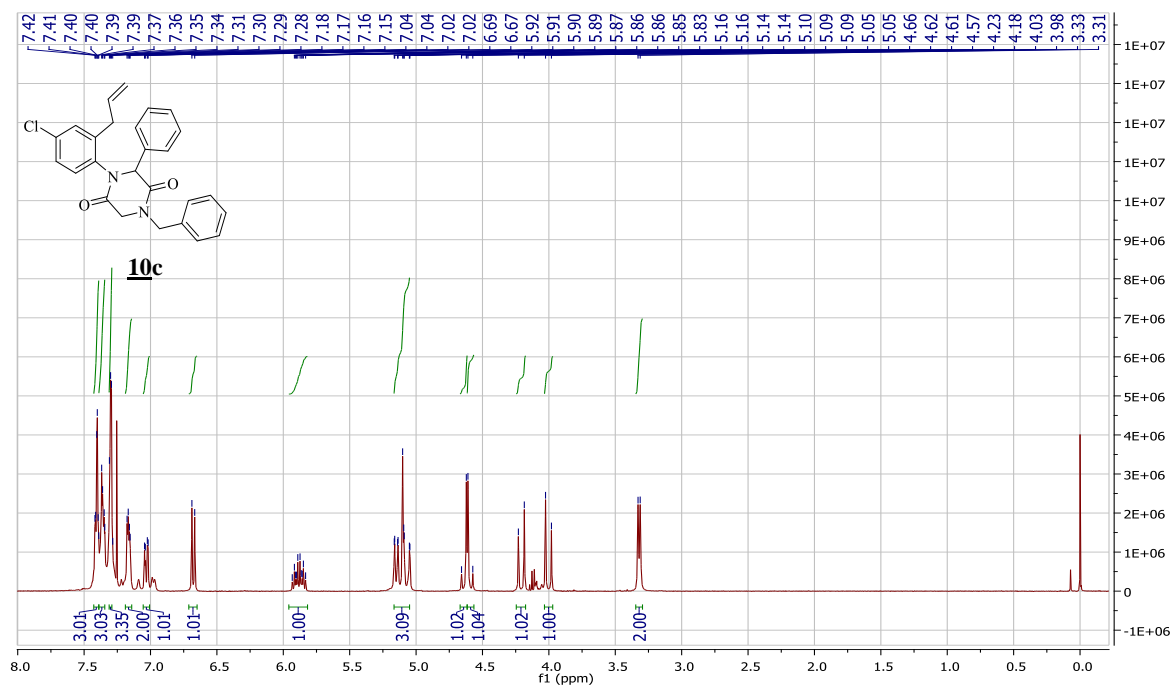
## Anexo E.6. Espectro de IR de 10c



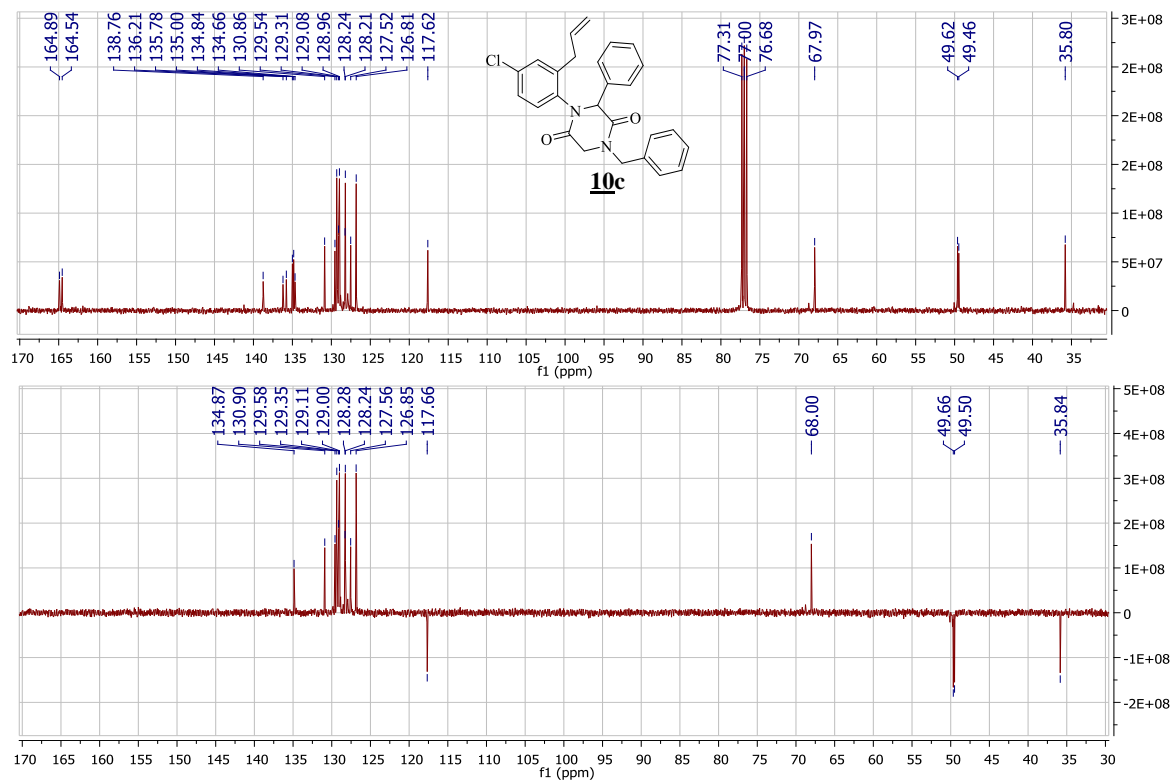
## Anexo E.7. Espectro de MS de 10c



### Anexo E.8. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de **10c**

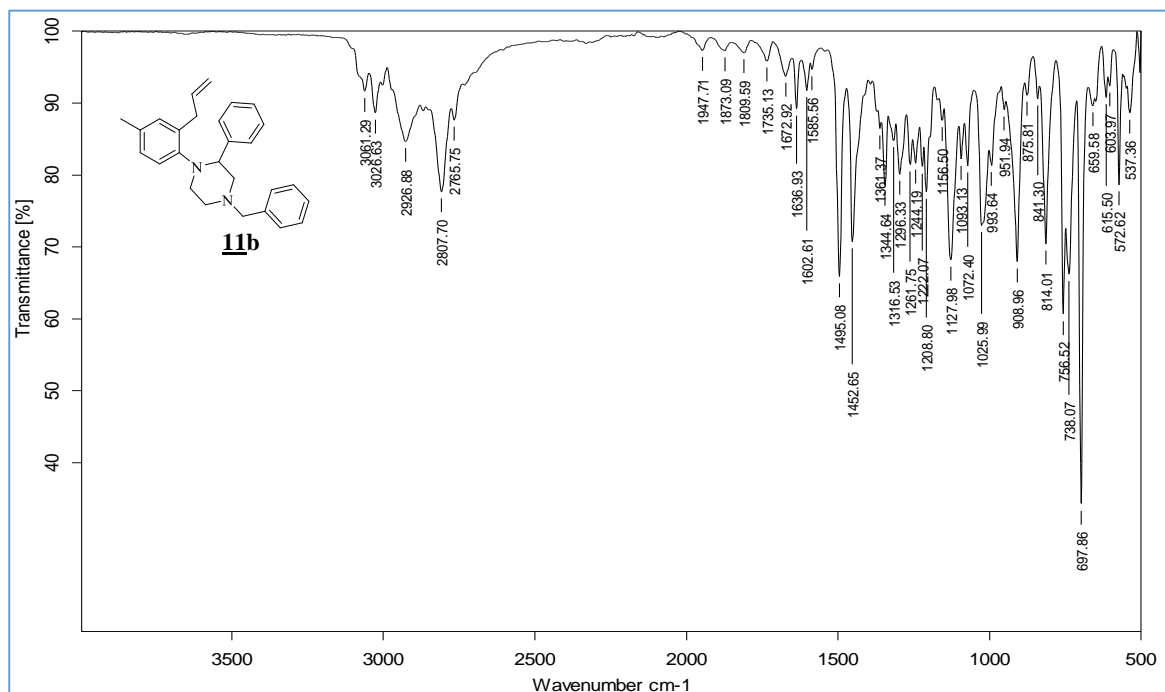


### Anexo E.9. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT 135 de **10c**

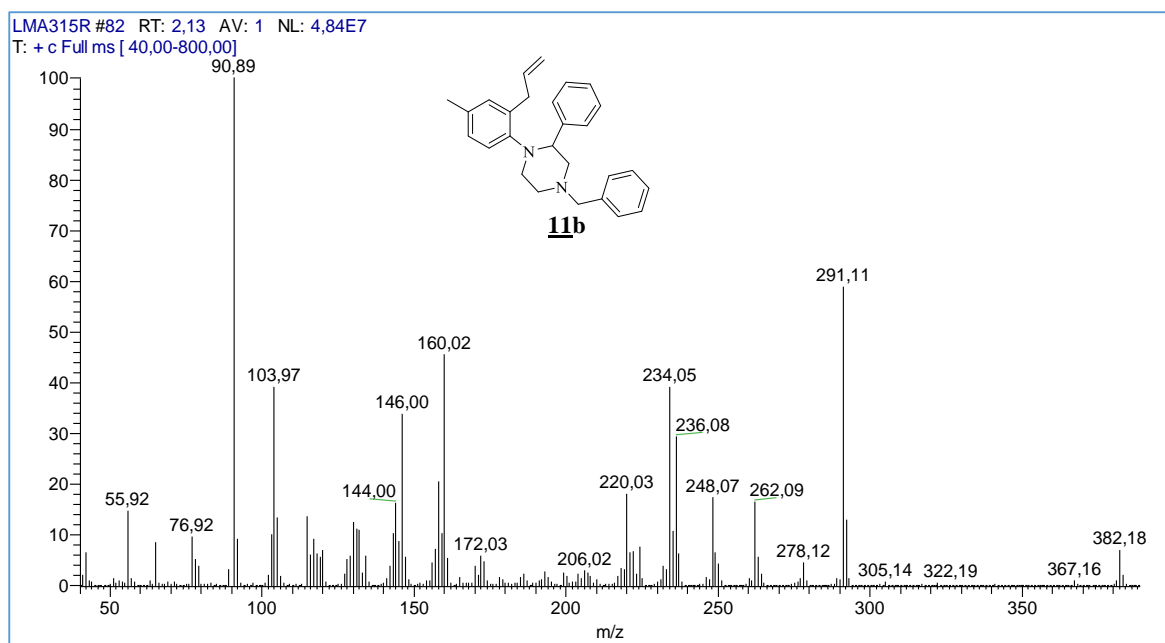


# ANEXOS F. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H Y RMN <sup>13</sup>C DEL COMPUESTO **11b**

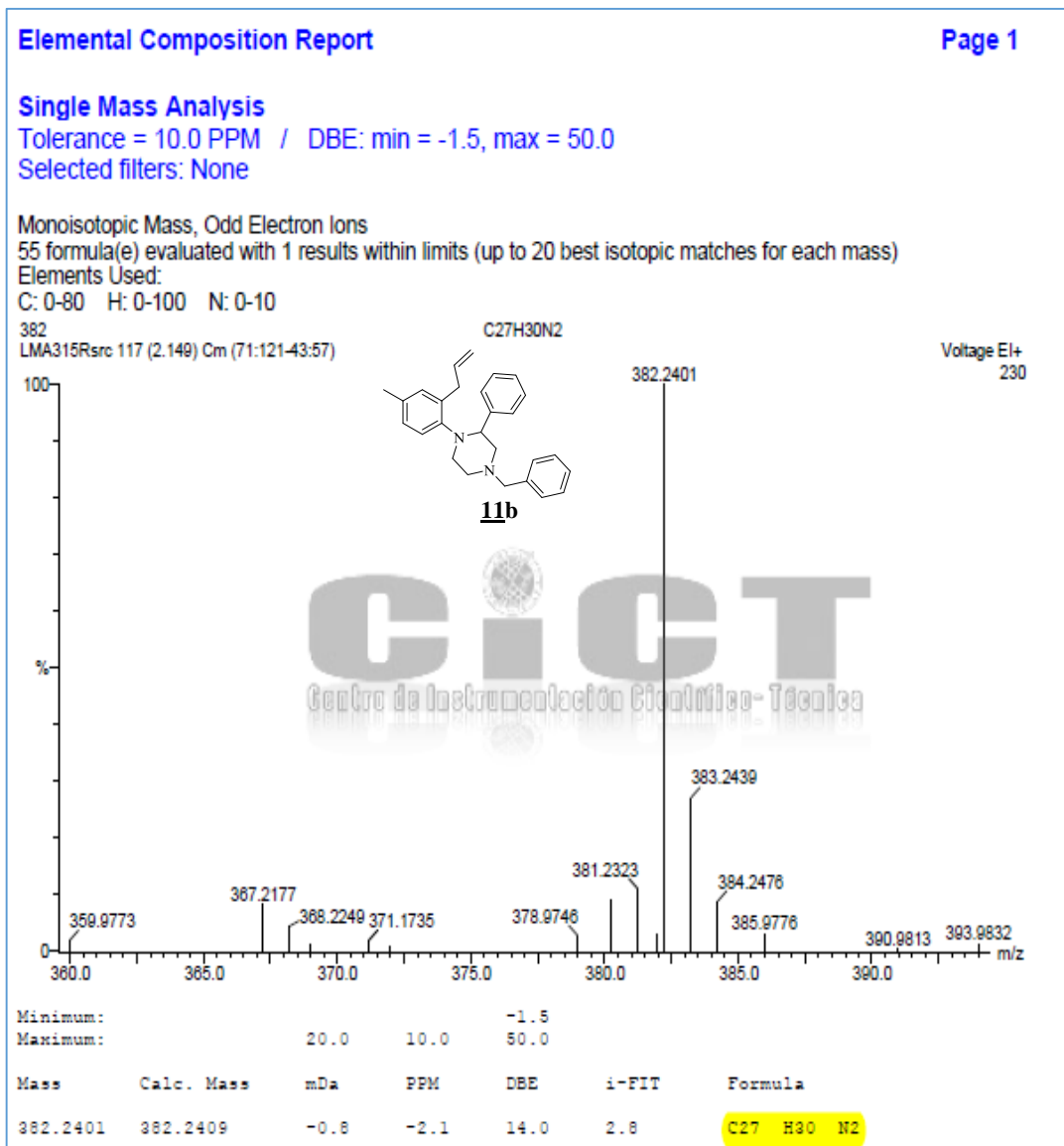
## Anexo F.1. Espectro de IR de **11b**



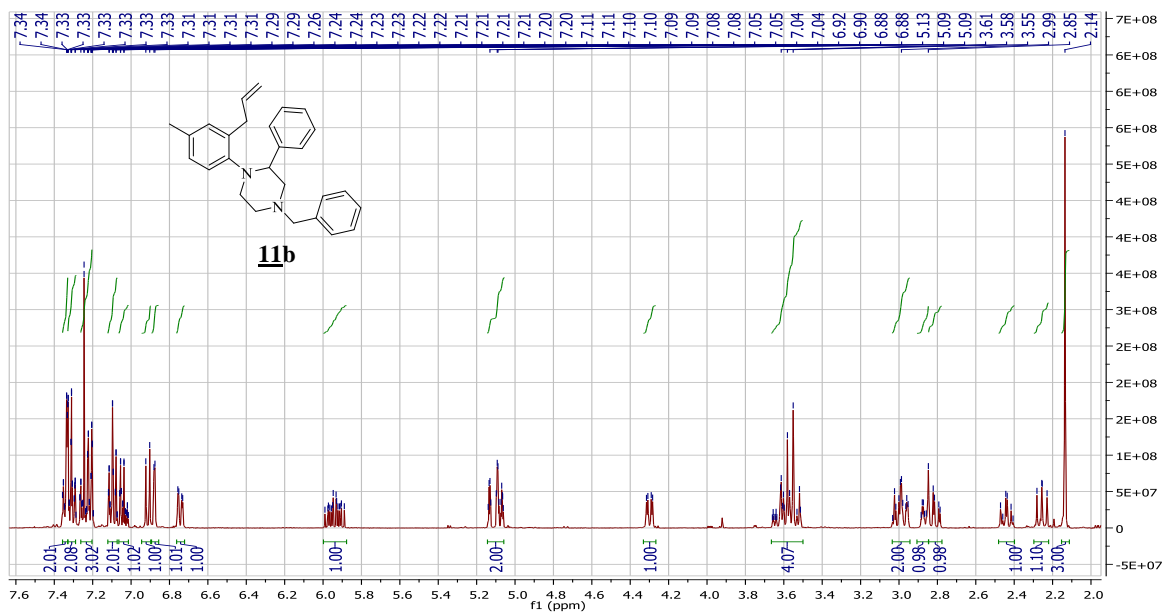
## Anexo F.2. Espectro de MS de **11b**



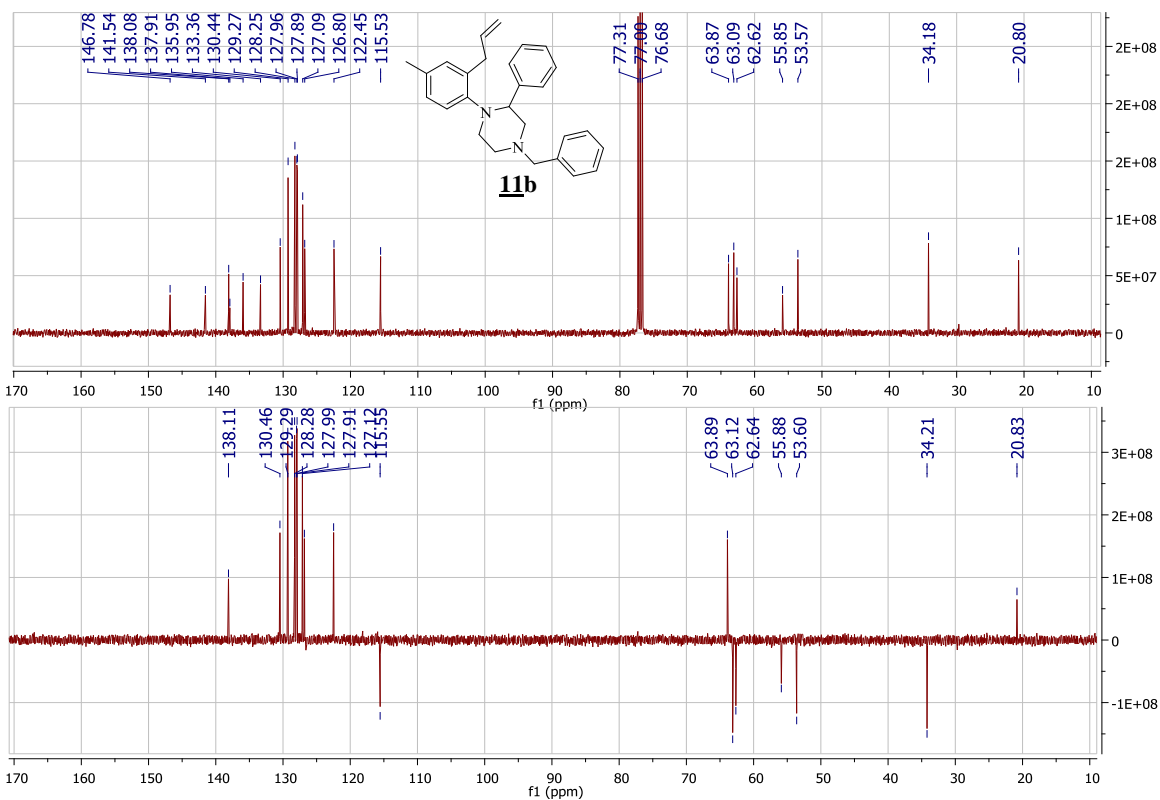
### Anexo F.3. Espectro de HRMS de **11b**



### Anexo F.4. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 11b

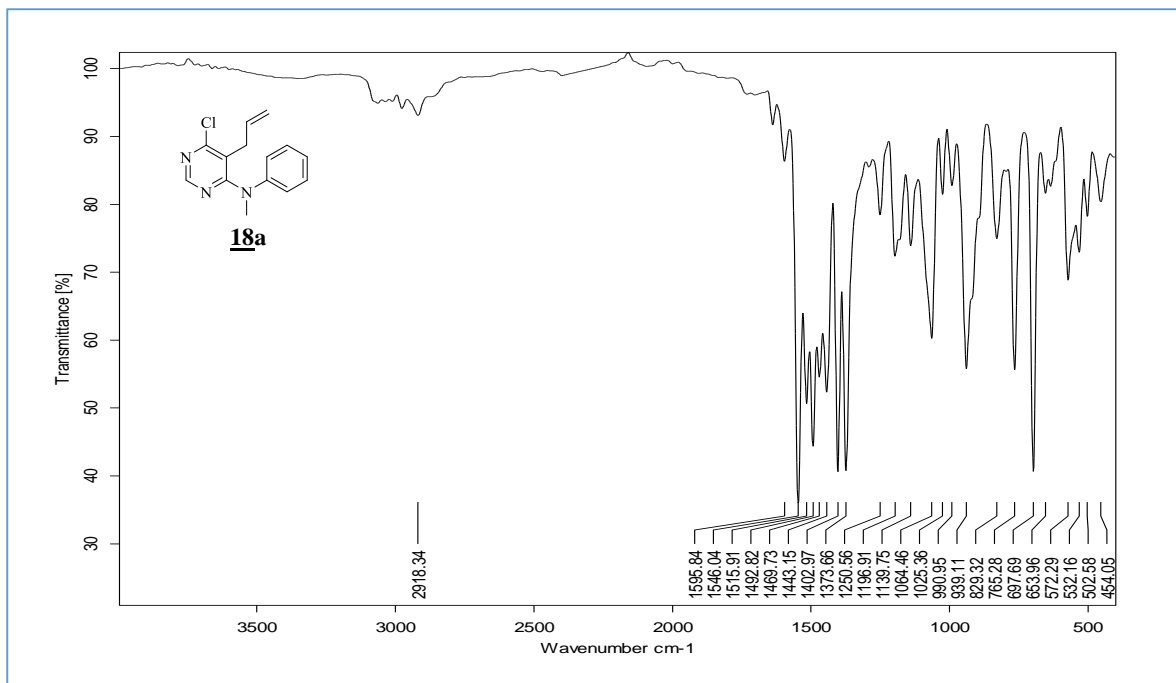


### Anexo F.5. Espectro de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 11b

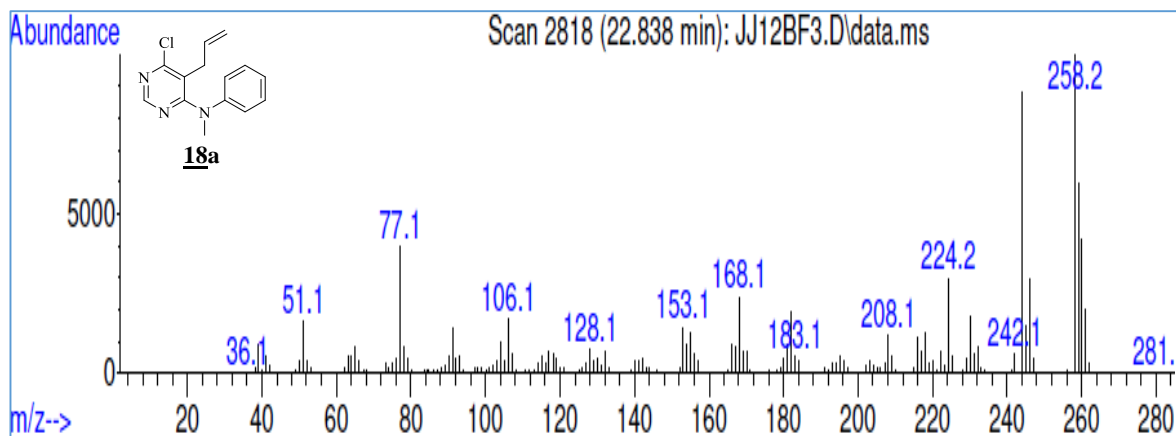


ANEXOS G. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 LAS  
AMINOPIRIMIDINAS 18a, 18r y 18t

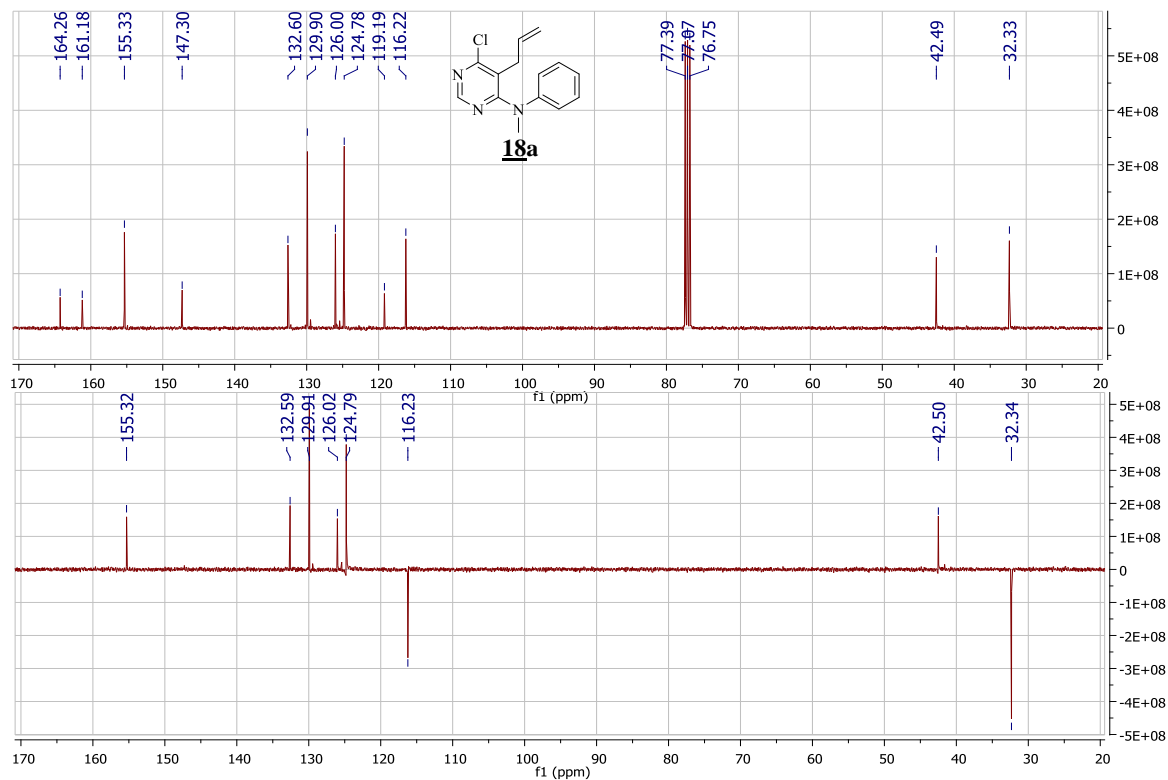
Anexo G.1. Espectro de IR de 18a



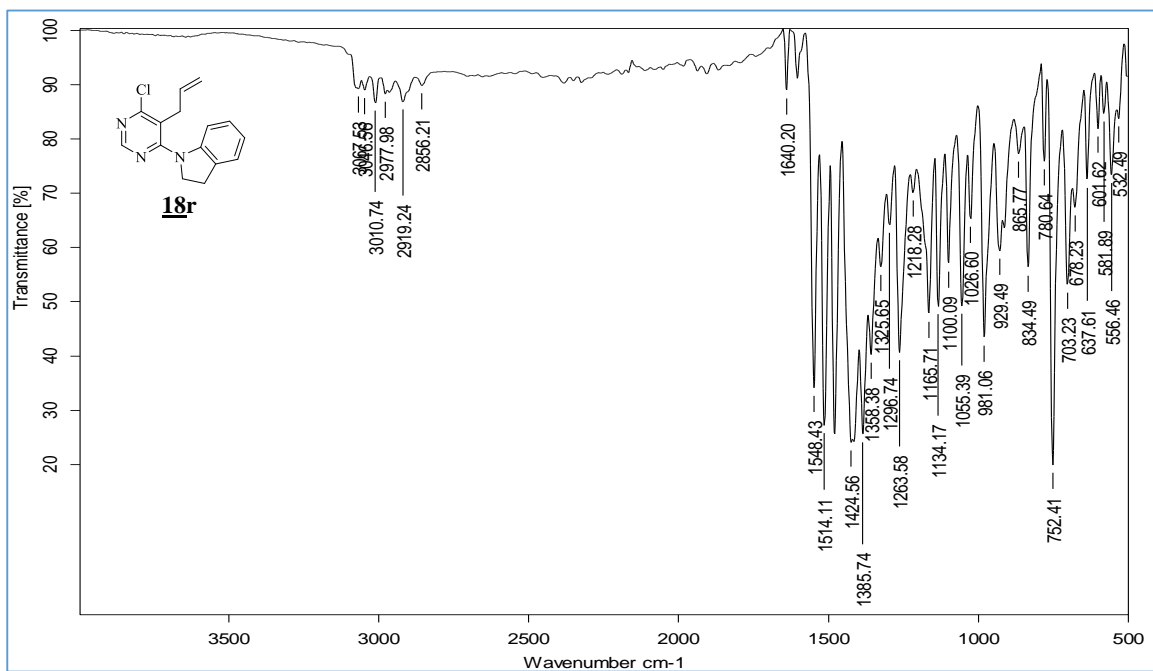
Anexo G.2. Espectro de MS de 18a



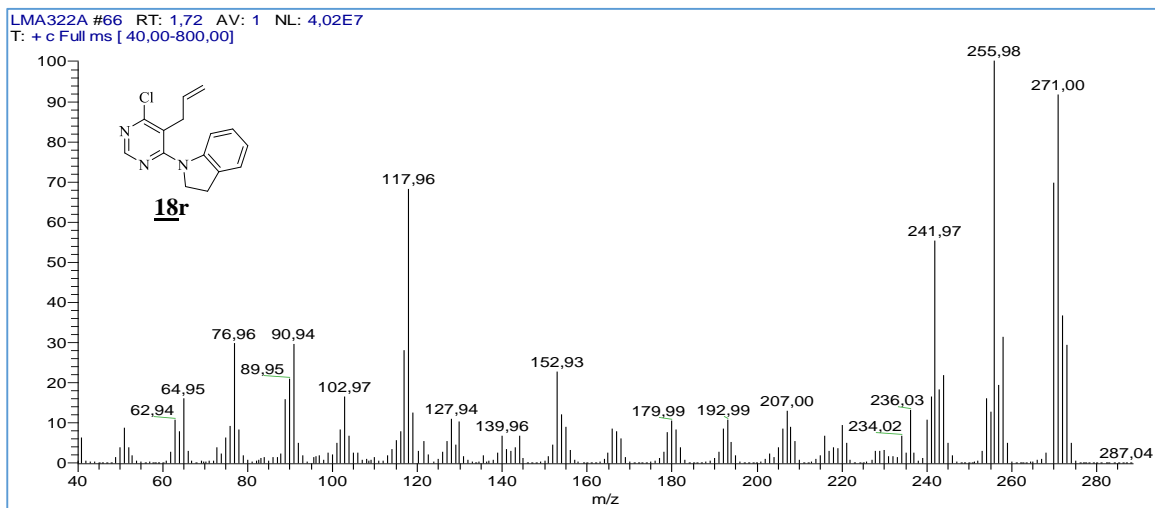
### Anexo G.3. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **18a**



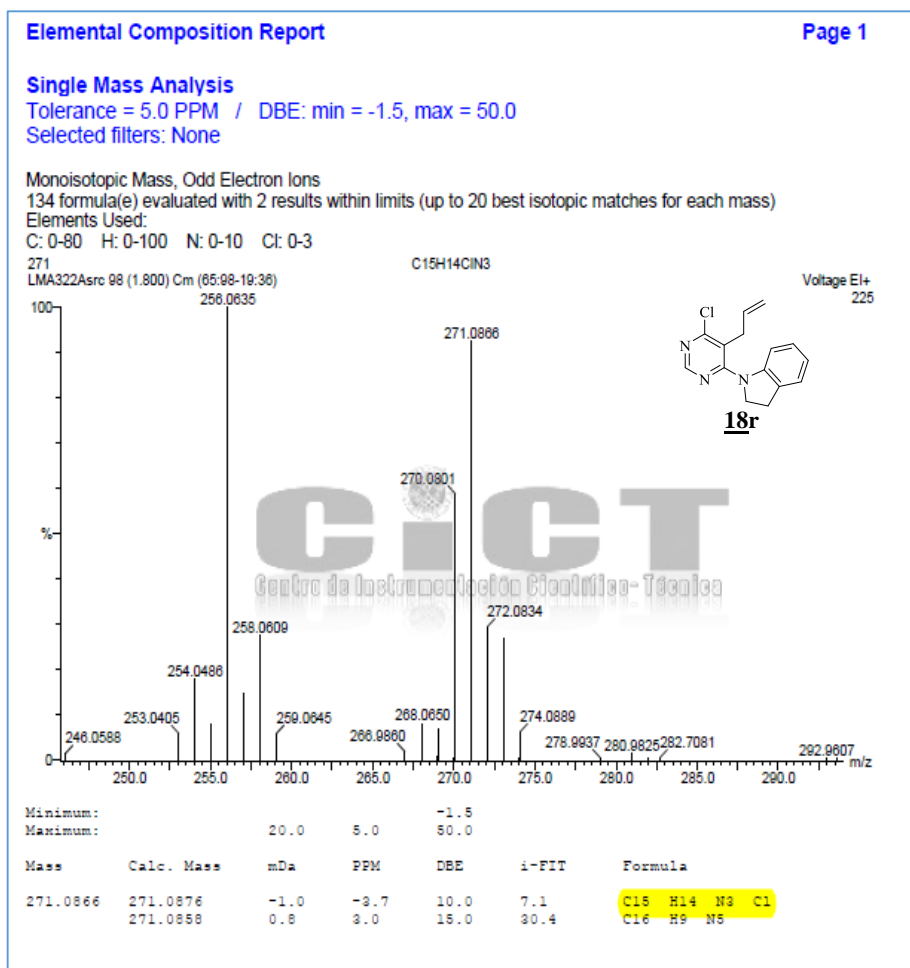
### Anexo G.4. Espectro de IR de **18r**



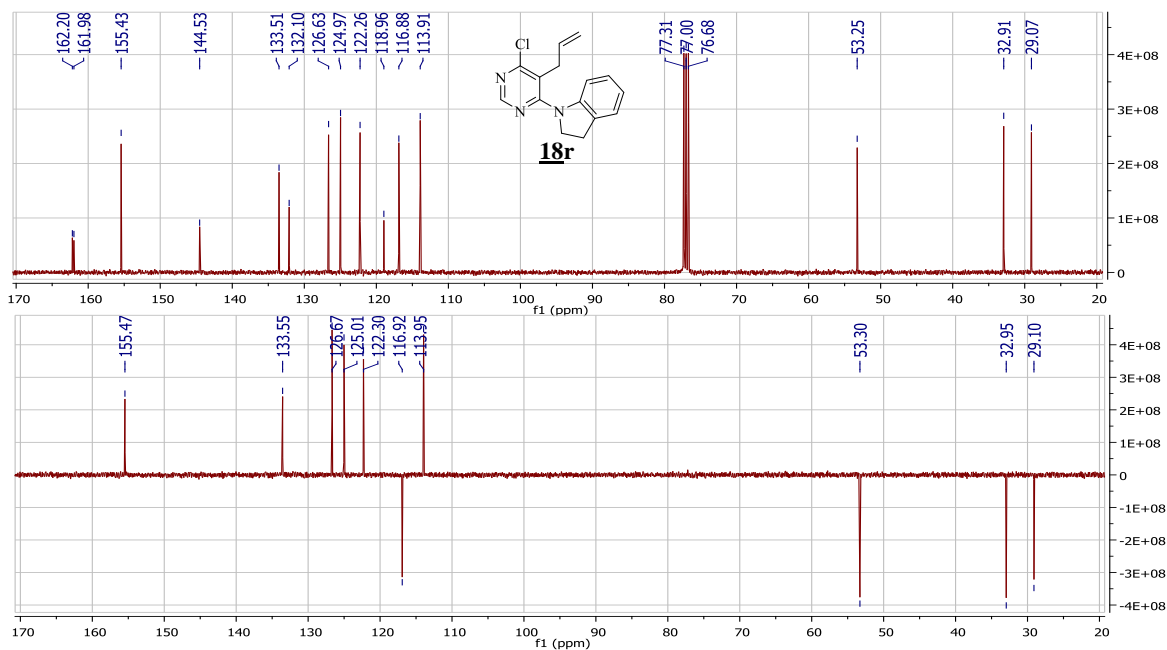
## Anexo G.5. Espectro de MS de 18r



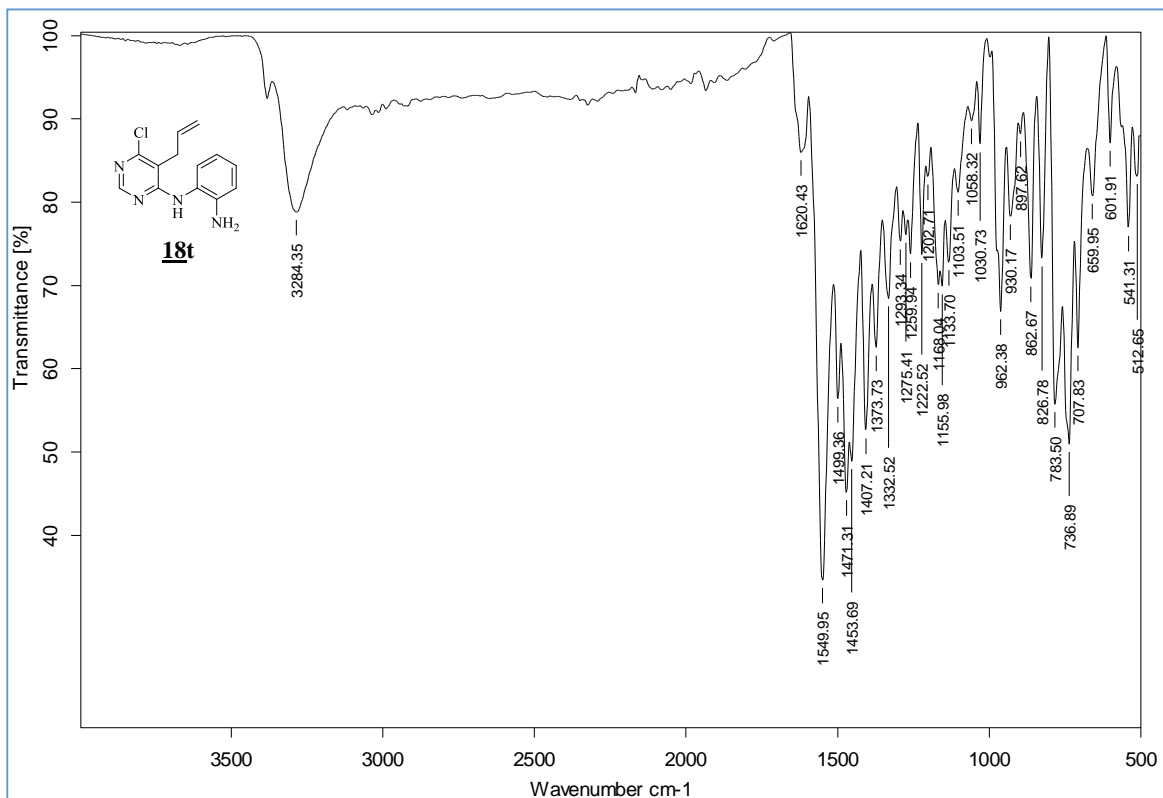
## Anexo G.6. Espectro de HRMS de 18r



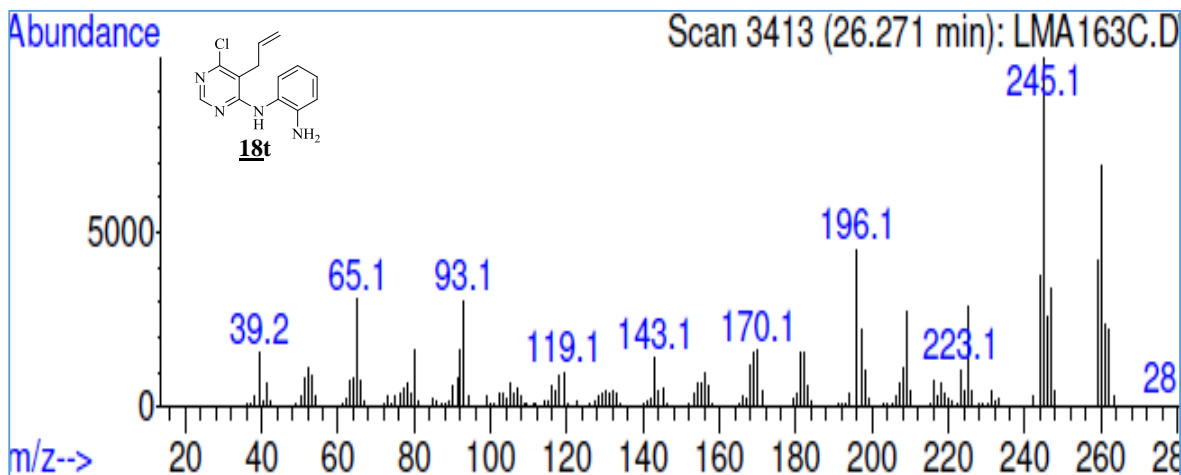
### Anexo G.7. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **18r**



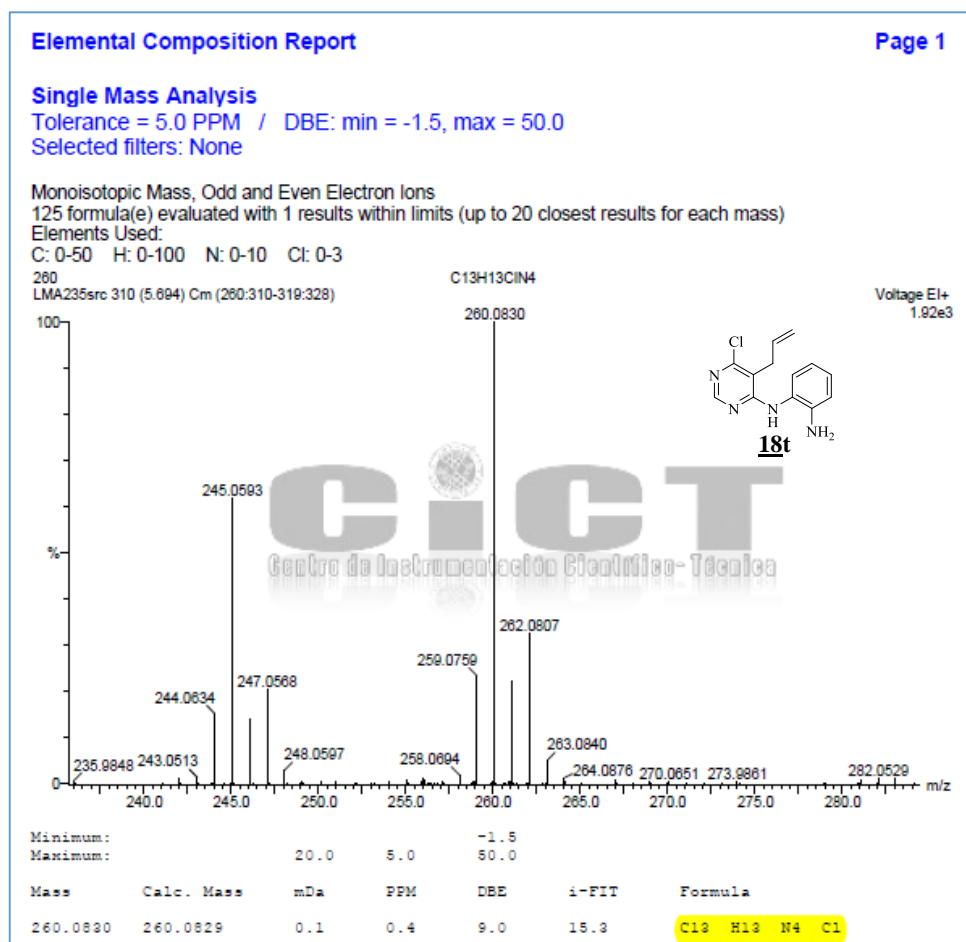
### Anexo G.8. Espectro de IR de **18t**



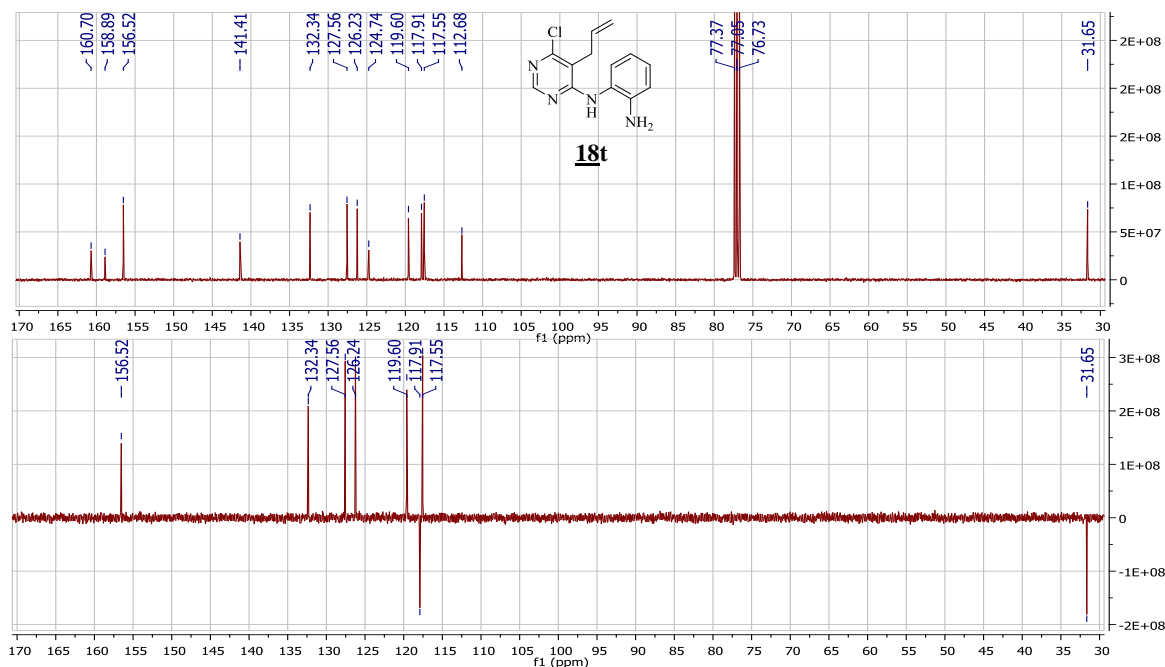
### Anexo G.9. Espectro de MS de **18t**



### Anexo G.10. Espectro de HRMS de **18t**

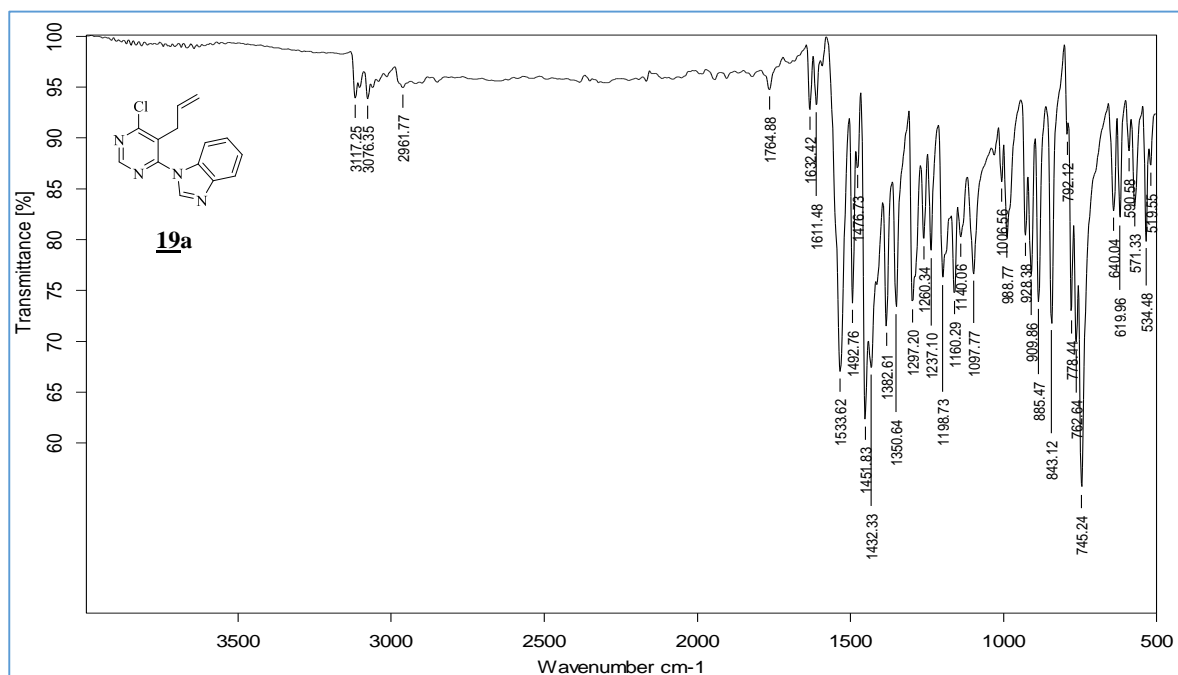


## Anexo G.11. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **18t**

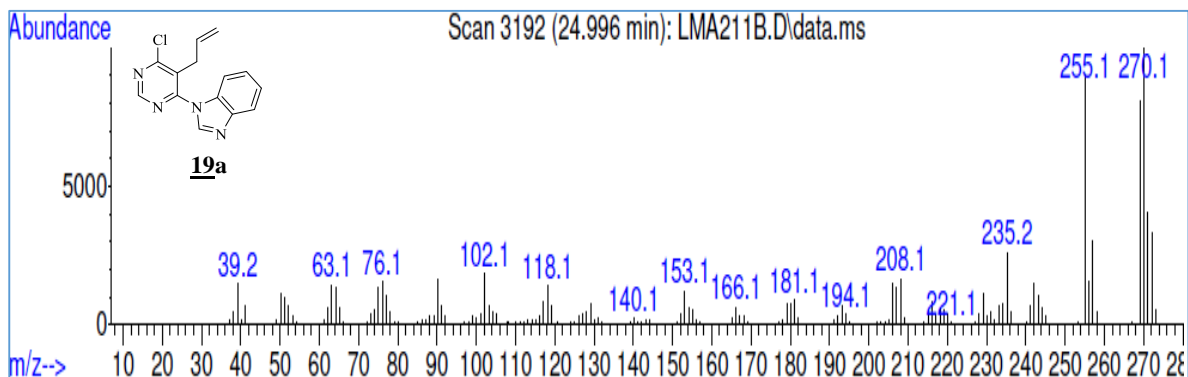


## ANEXOS H. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DEL 1-(5-ALIL-6-CLOROPIRIMIDIN-4-IL)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL **19a**

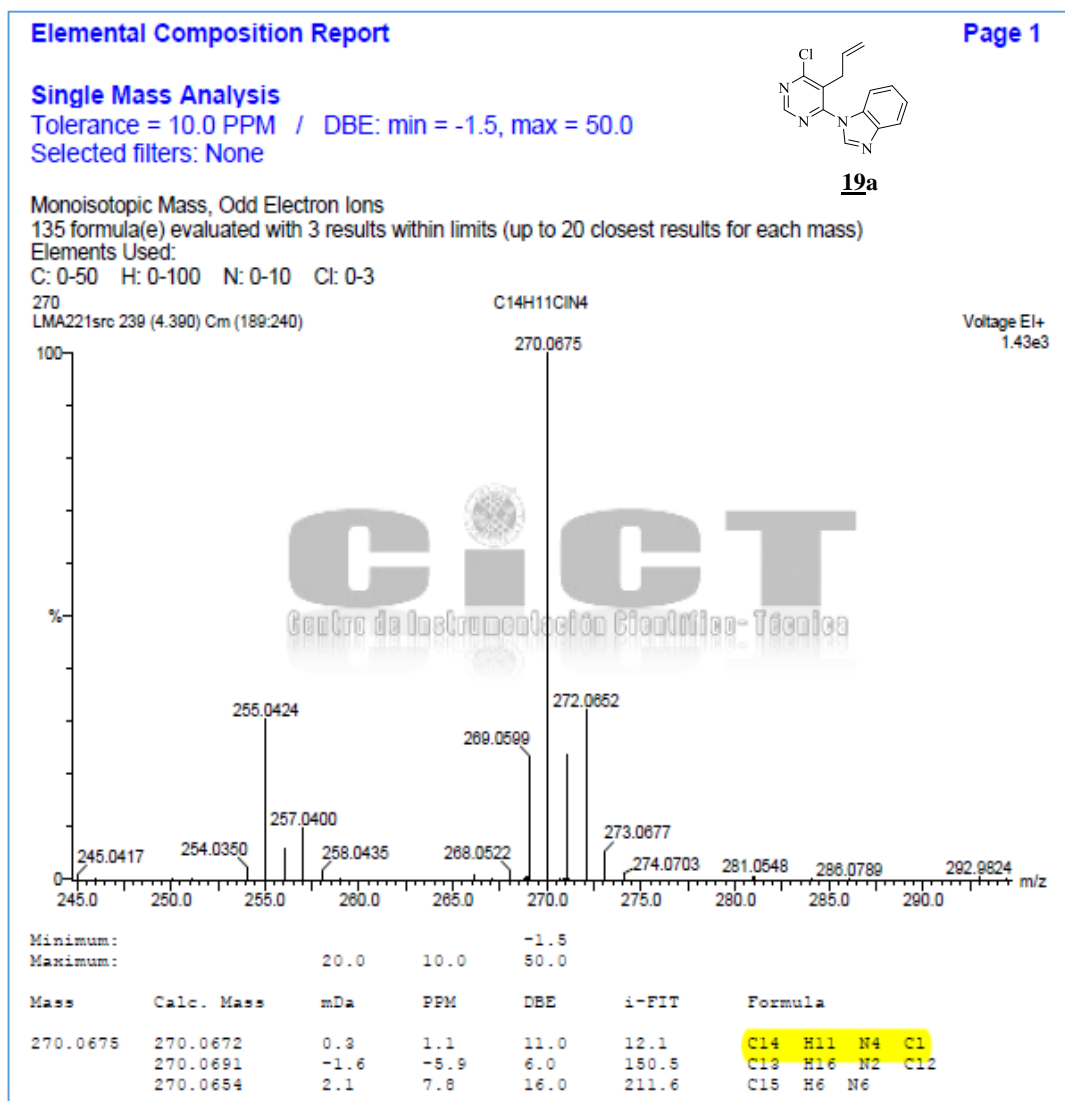
### Anexo H.1. Espectro de IR de **19a**



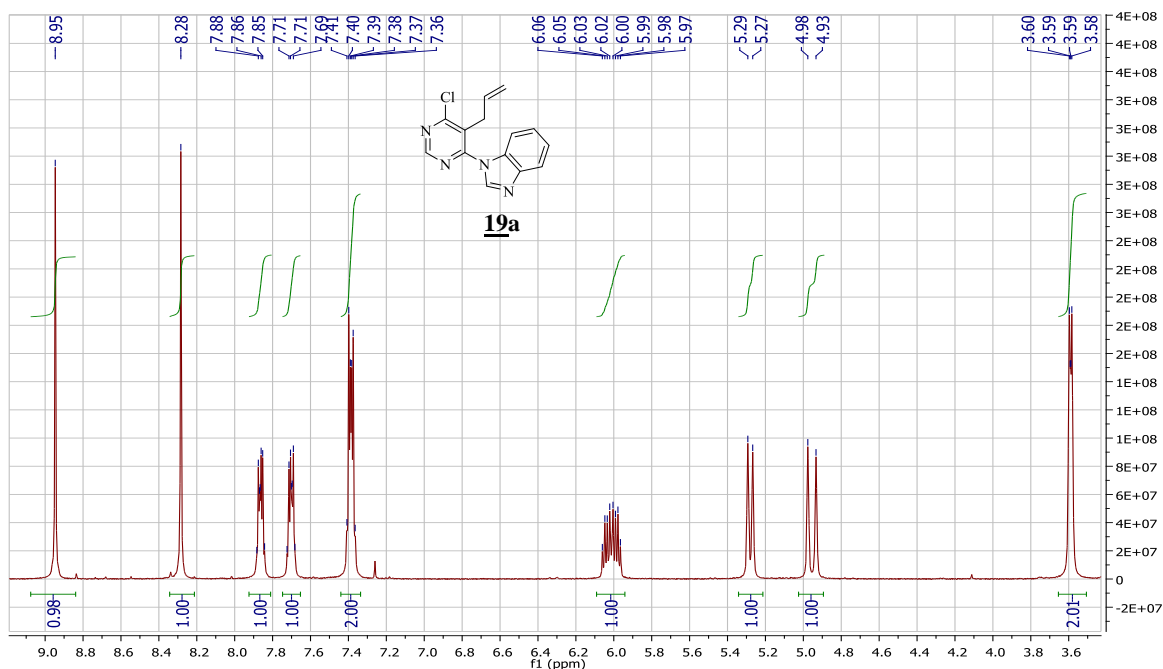
## Anexo H.2. Espectro de MS de **19a**



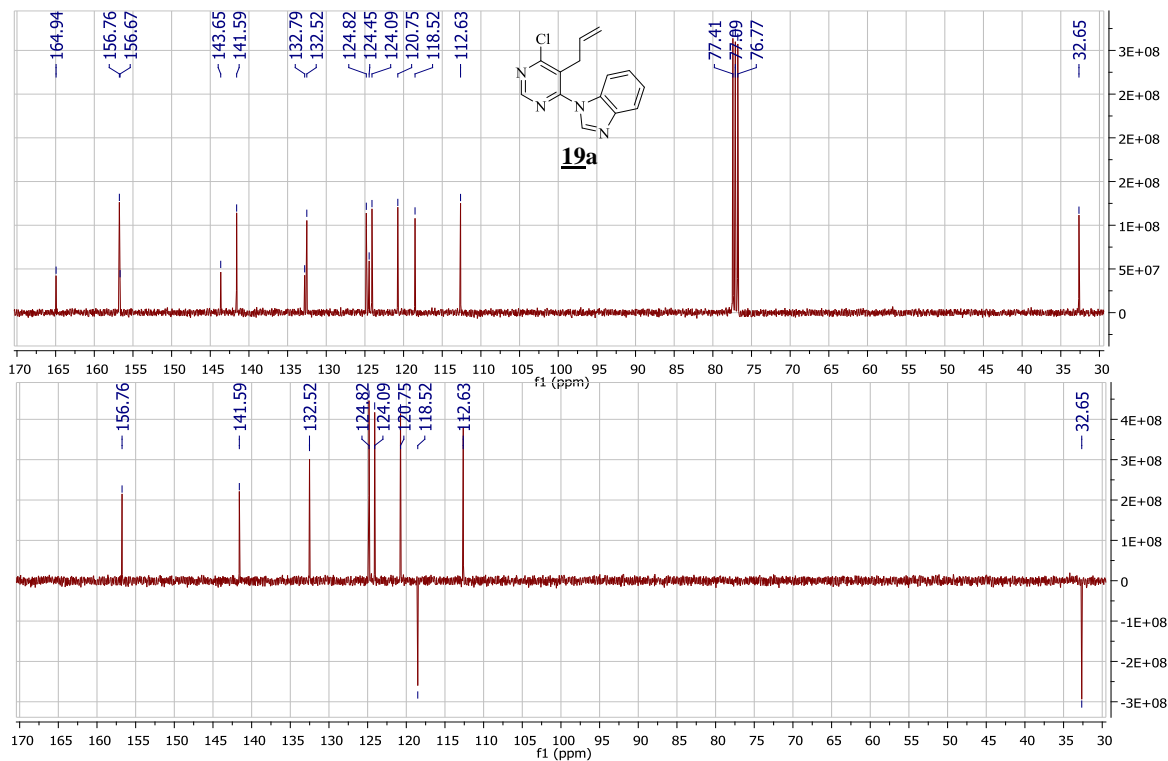
## Anexo H.3. Espectro de HRMS de **19a**



### Anexo H.4. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de **19a**

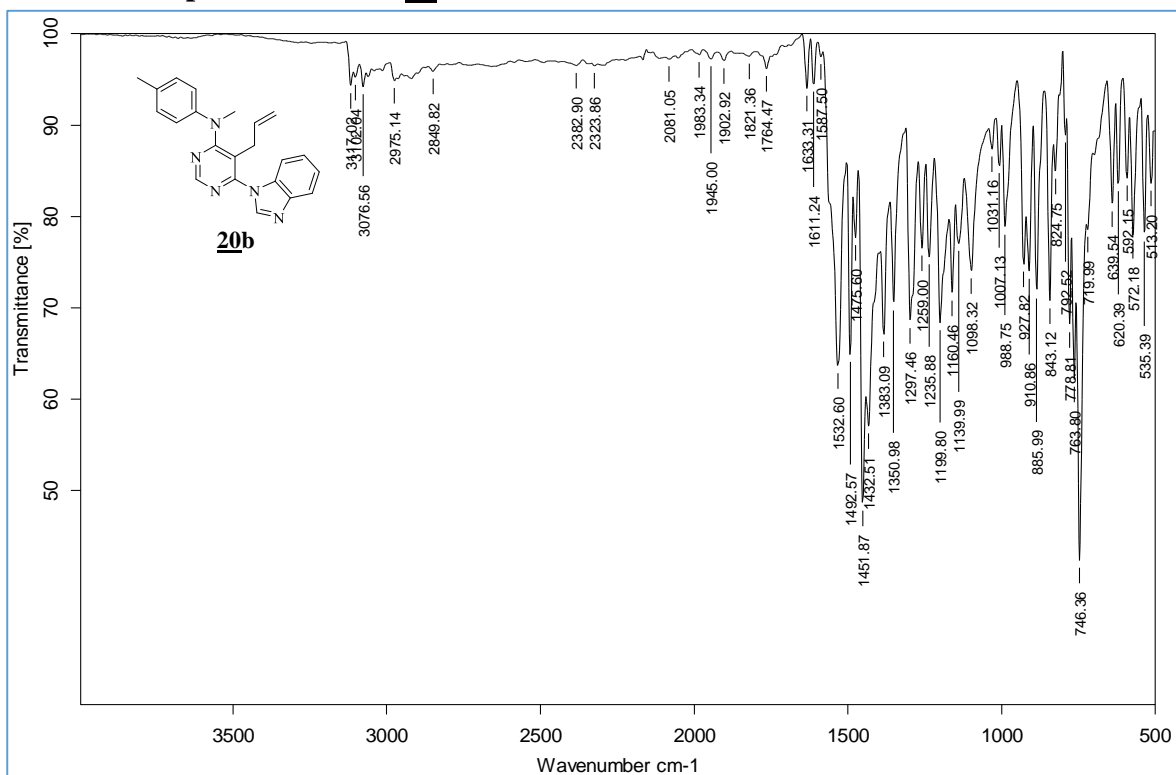


### Anexo H.5. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT 135 de **19a**

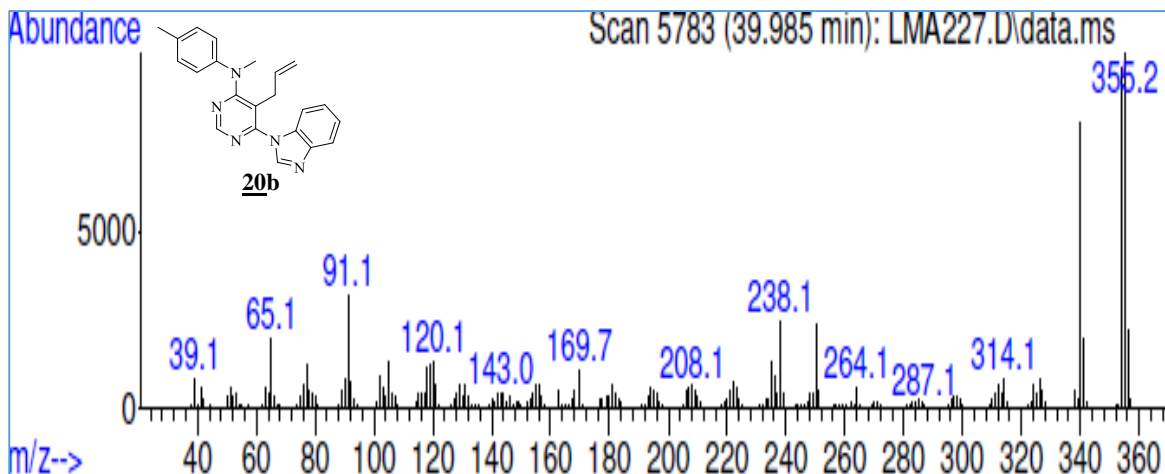


**ANEXOS I. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE  
LAS 5-ALIL-6-(1H-BENZO[D]IMIDAZOL-1-IL)-N-METIL-N-  
ARILPIRIMIDIN-4-AMINAS 20b y 20e**

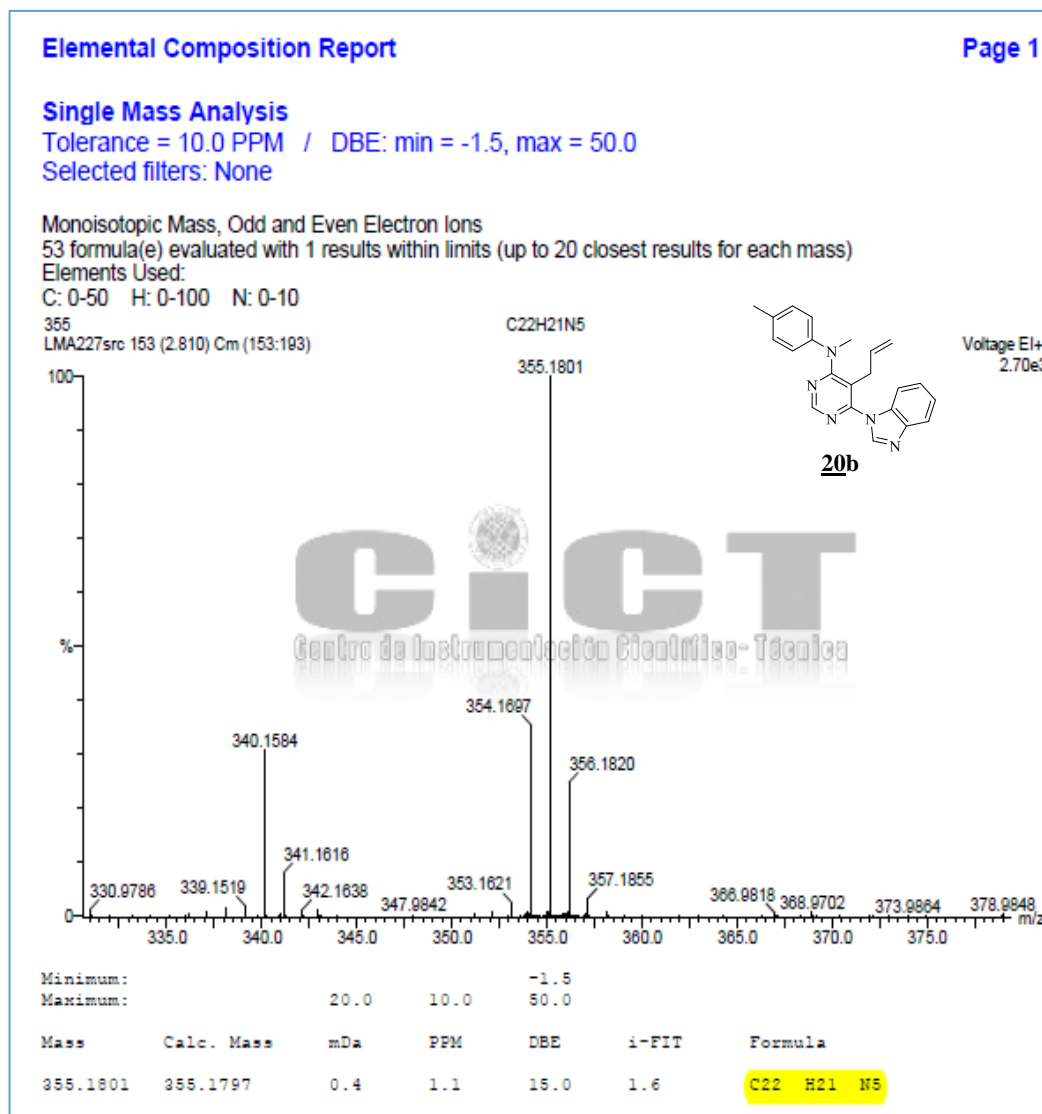
**Anexo I.1. Espectro de IR de 20b**



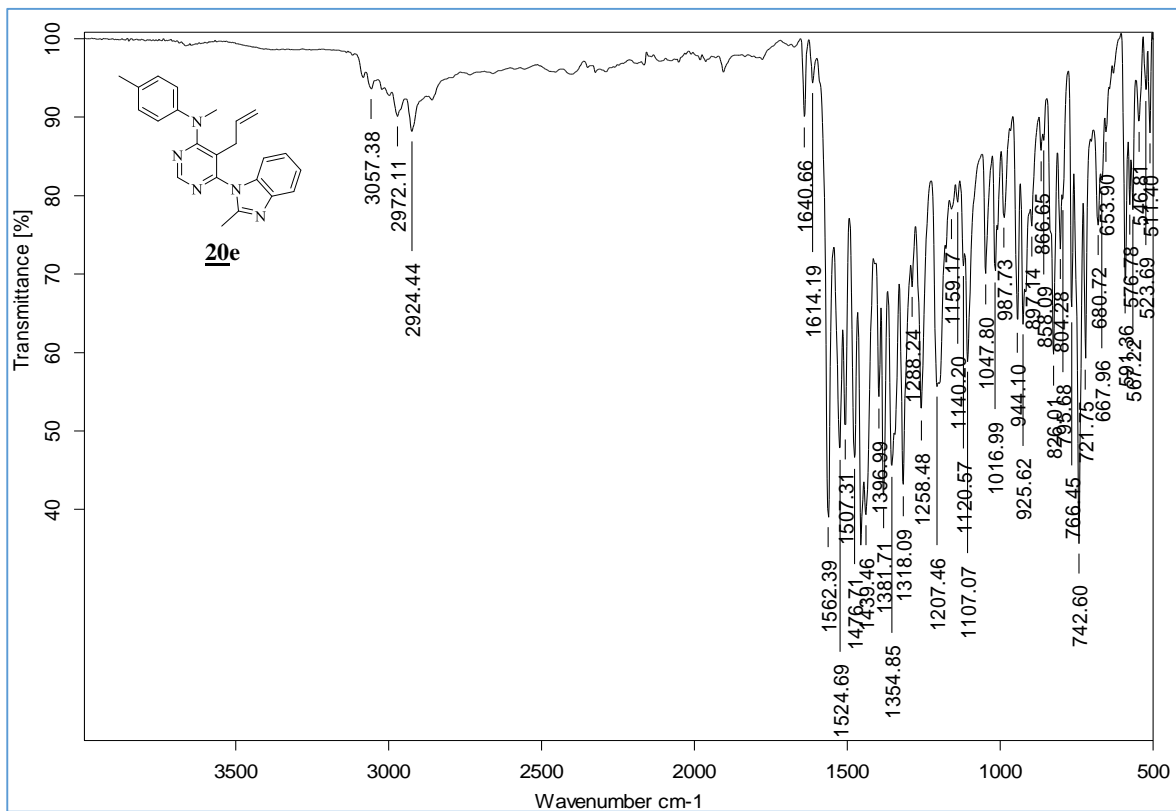
**Anexo I.2. Espectro de MS de 20b**



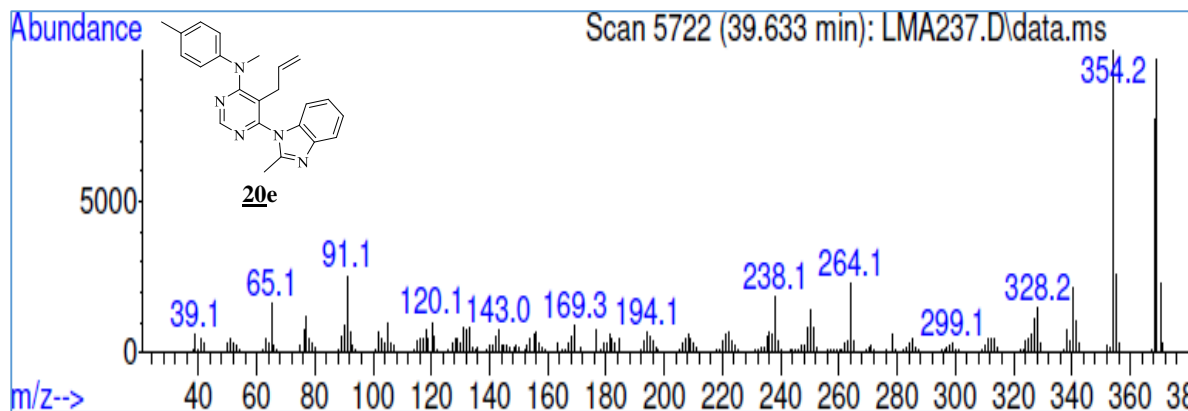
### Anexo I.3. Espectro de HRMS de 20b



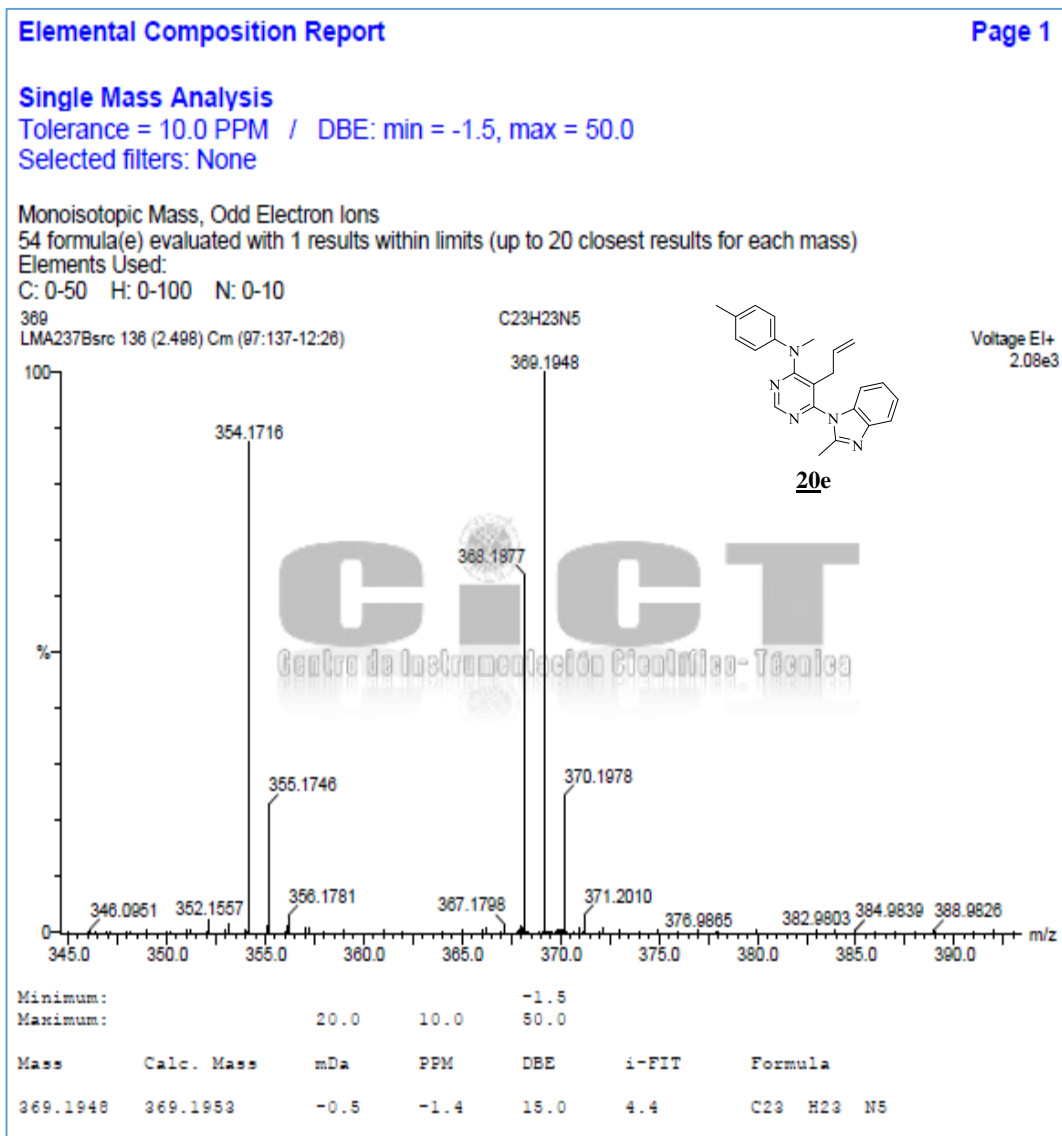
Anexo I.4. Espectro de IR de **20e**



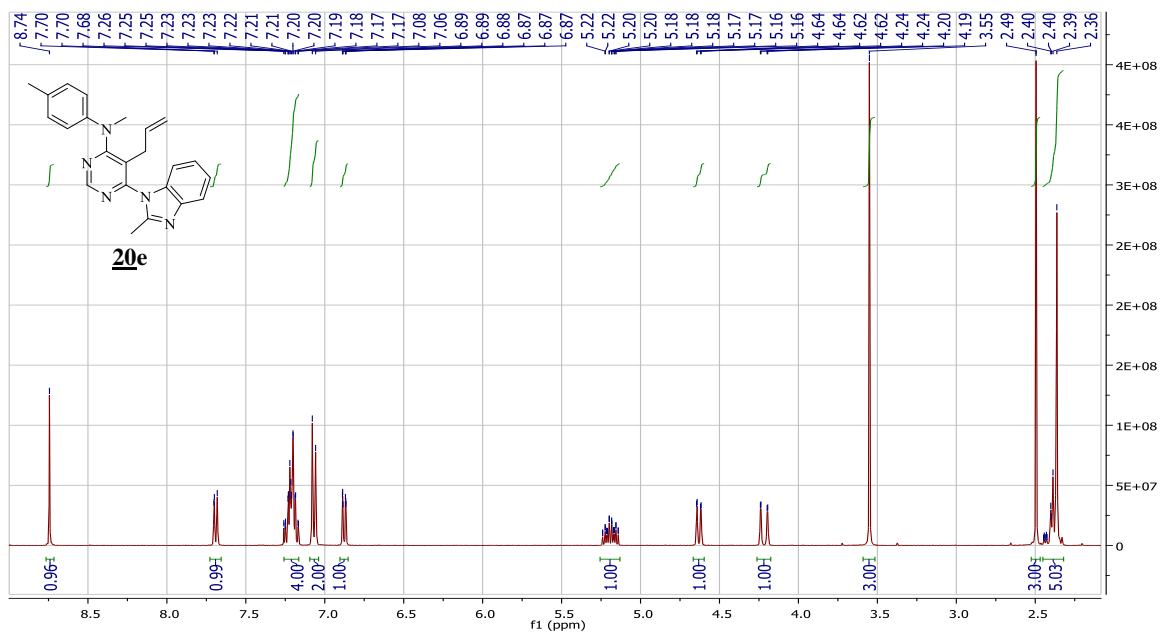
Anexo I.5. Espectro de MS de **20e**



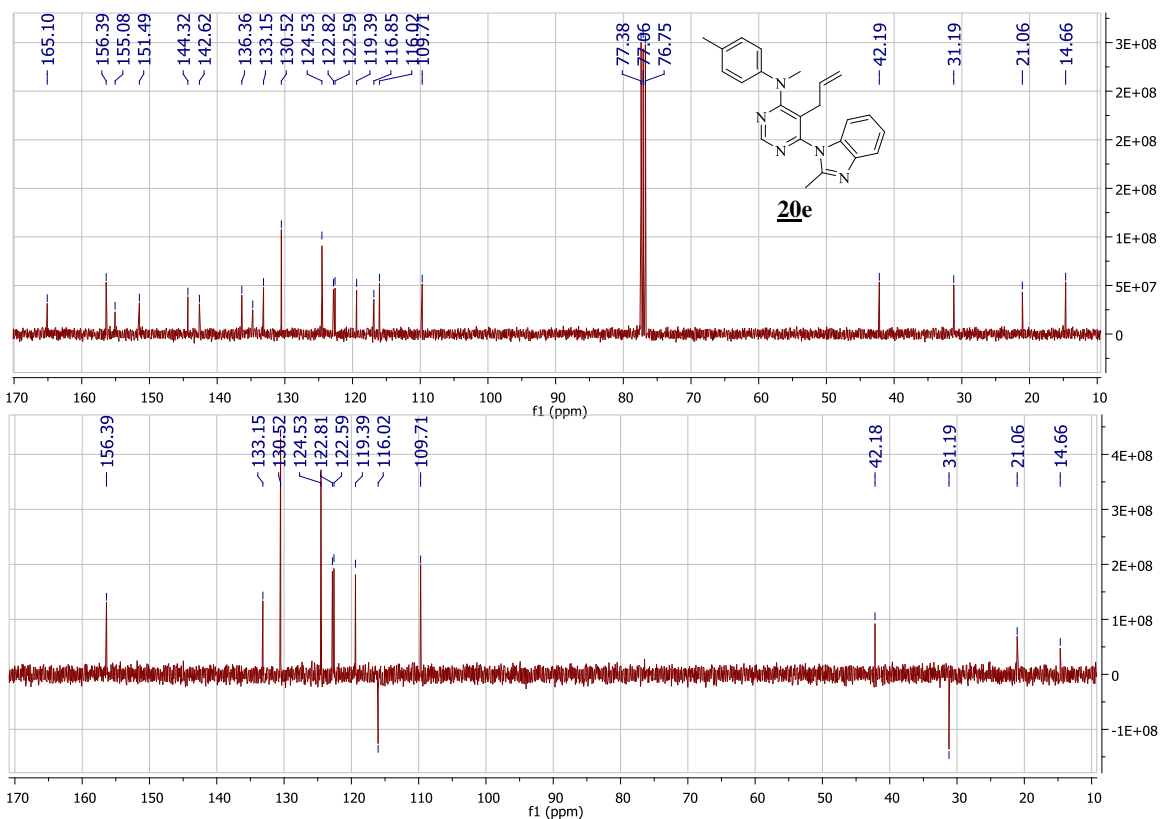
## Anexo I.6. Espectro de HRMS de 20e



### Anexo I.7. Espectro de RMN $^1\text{H}$ de **20e**

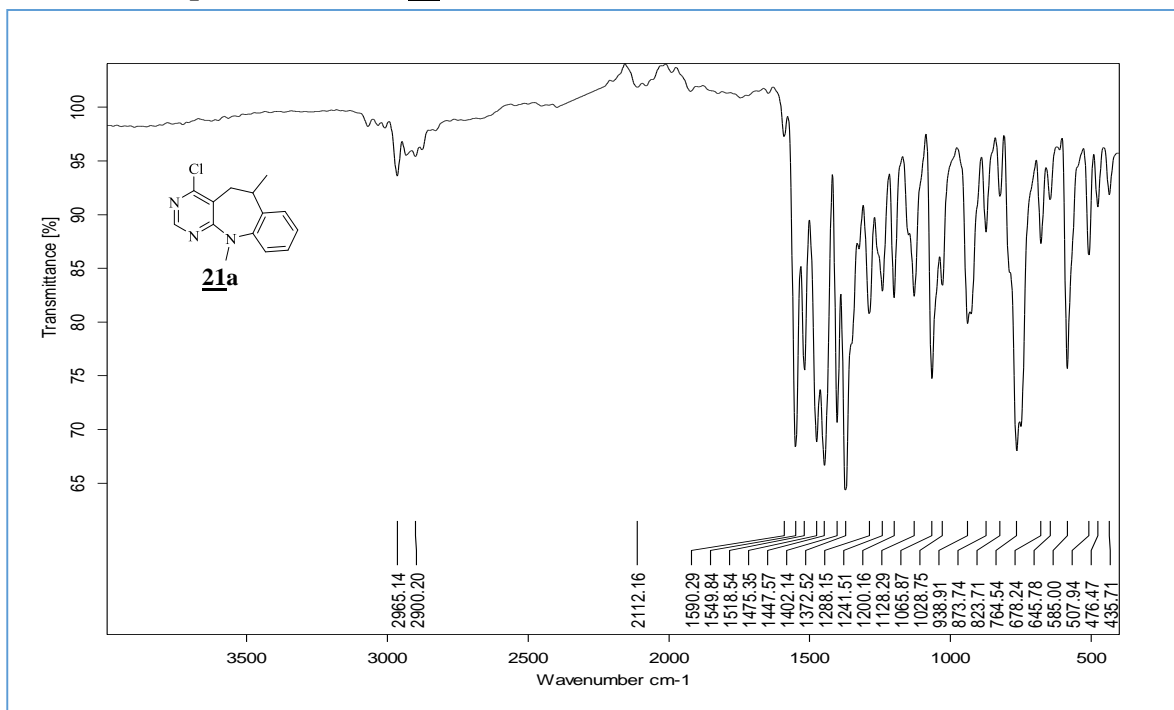


### Anexo I.8. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT 135 de **20e**

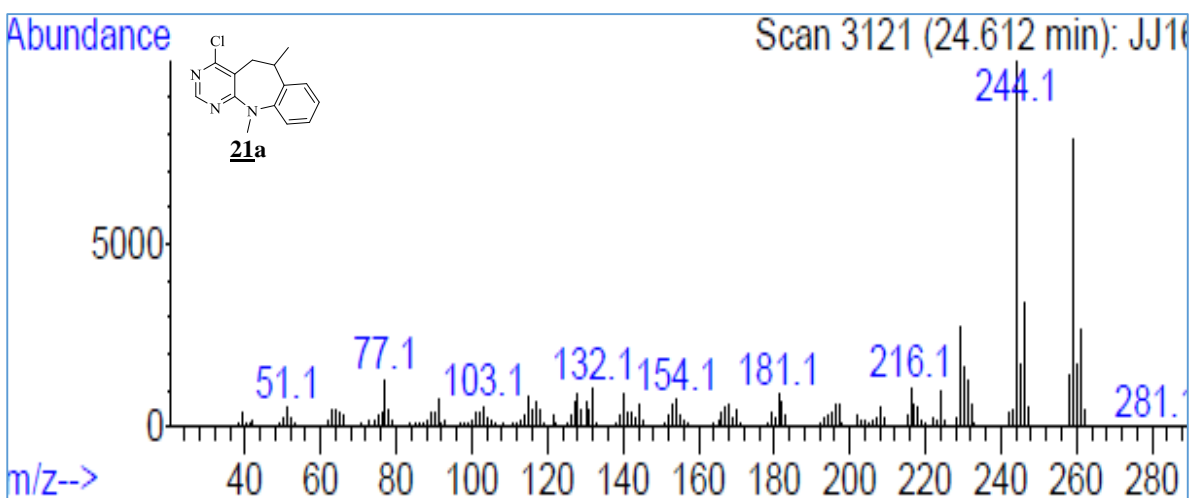


ANEXOS J. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>13</sup>C, DEPT 135 Y COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H DE LAS 6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[*b*]PIRIMIDO[5,4-*f*]AZEPINAS 21a, 21r y 22a Y DEL ESPIRODERIVADO 22c'

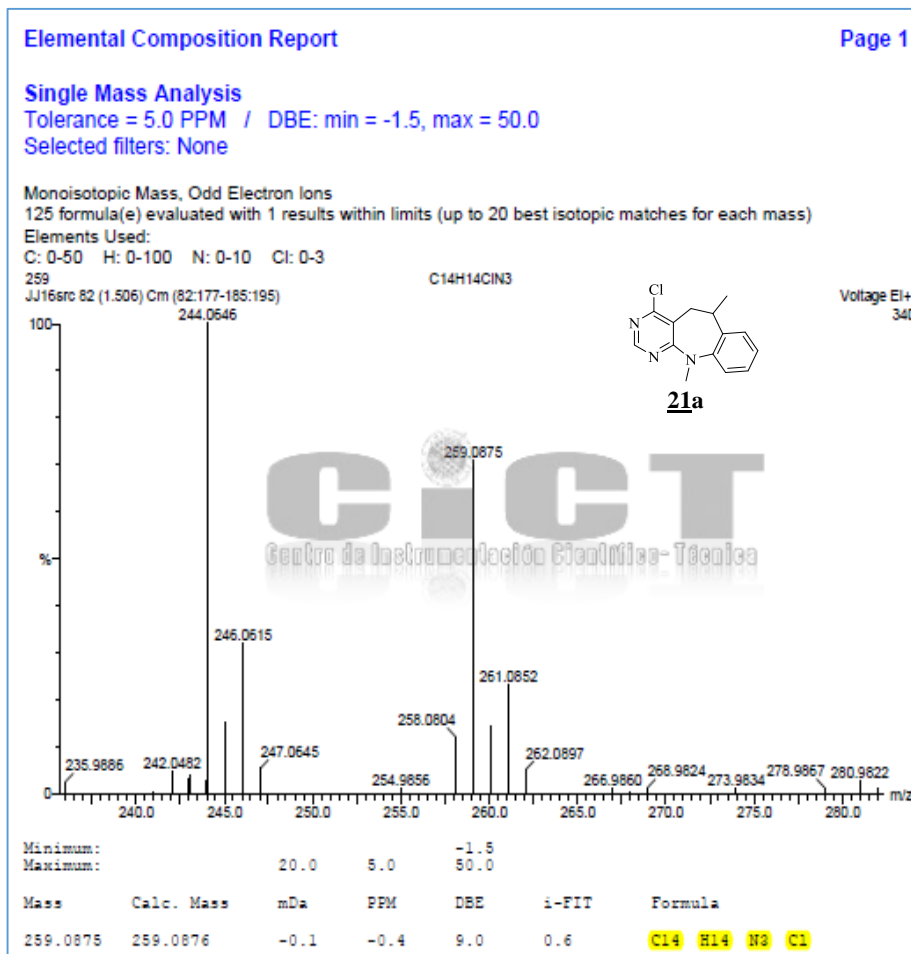
Anexo J.1. Espectro de IR de 21a



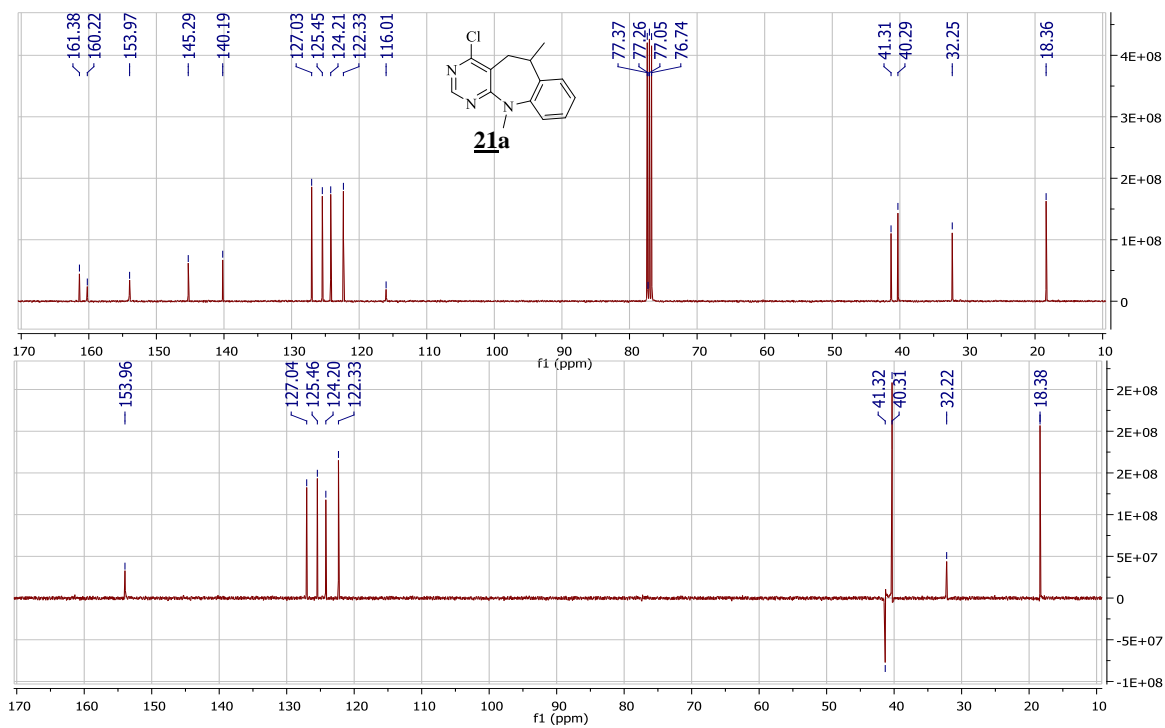
Anexo J.2. Espectro de MS de 21a



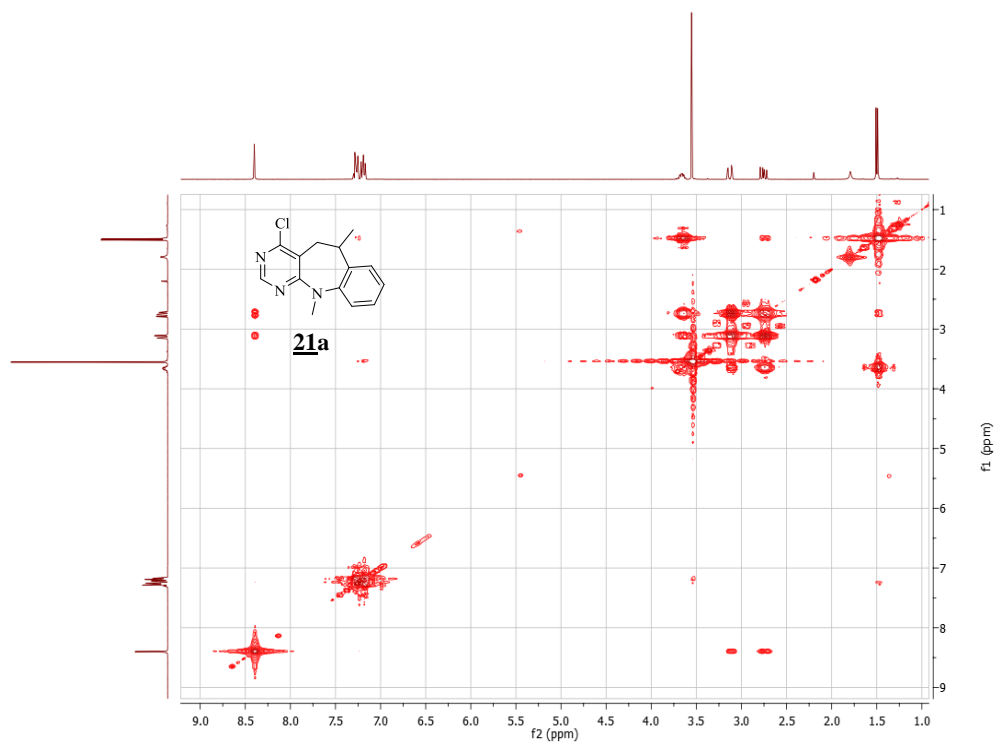
### Anexo J.3. Espectro de HRMS de 21a



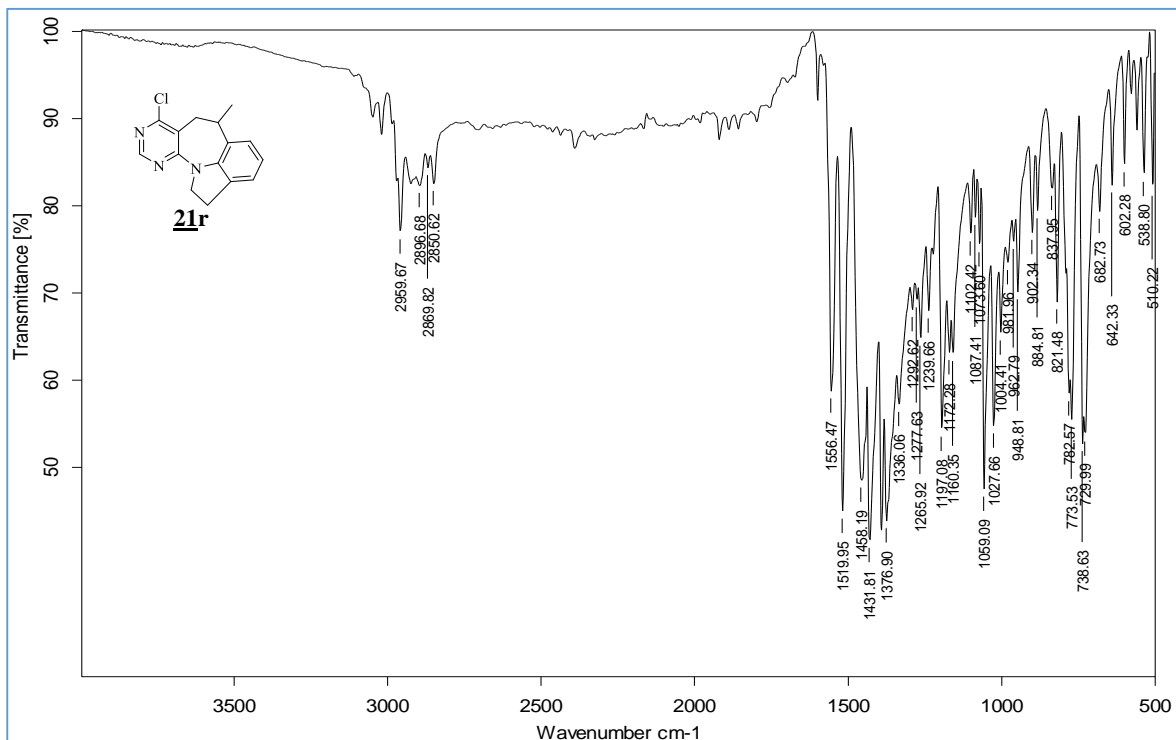
#### Anexo J.4. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ y DEPT 135 de 21a



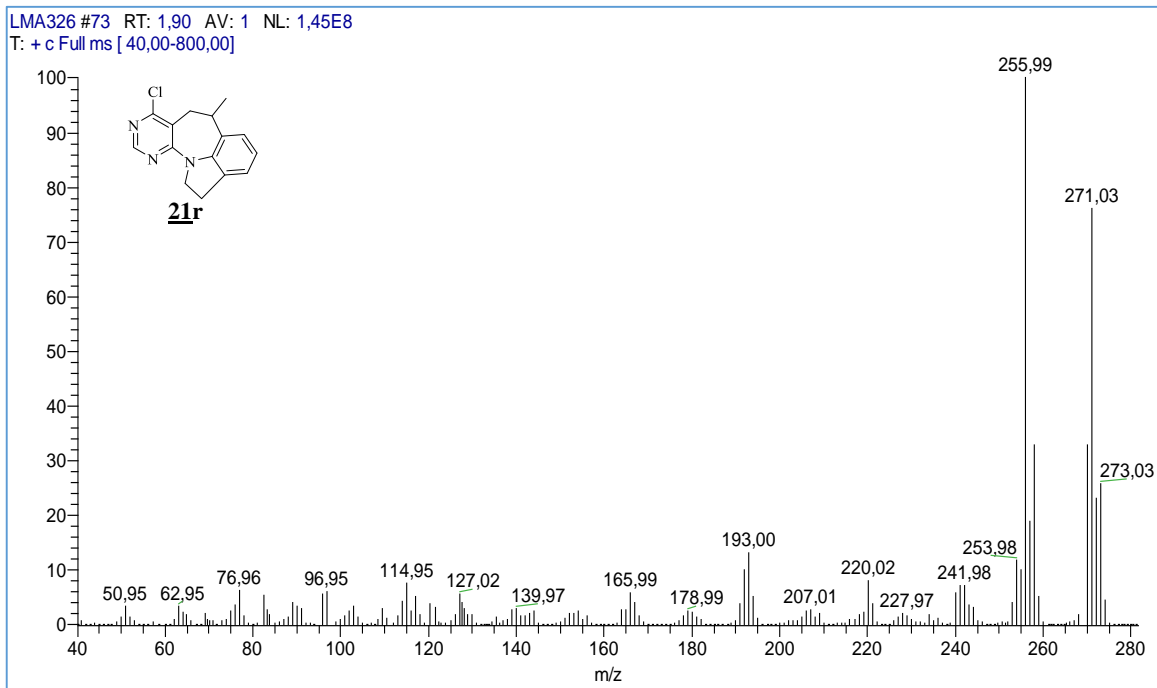
#### Anexo J.5. Espectro COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ de 21a



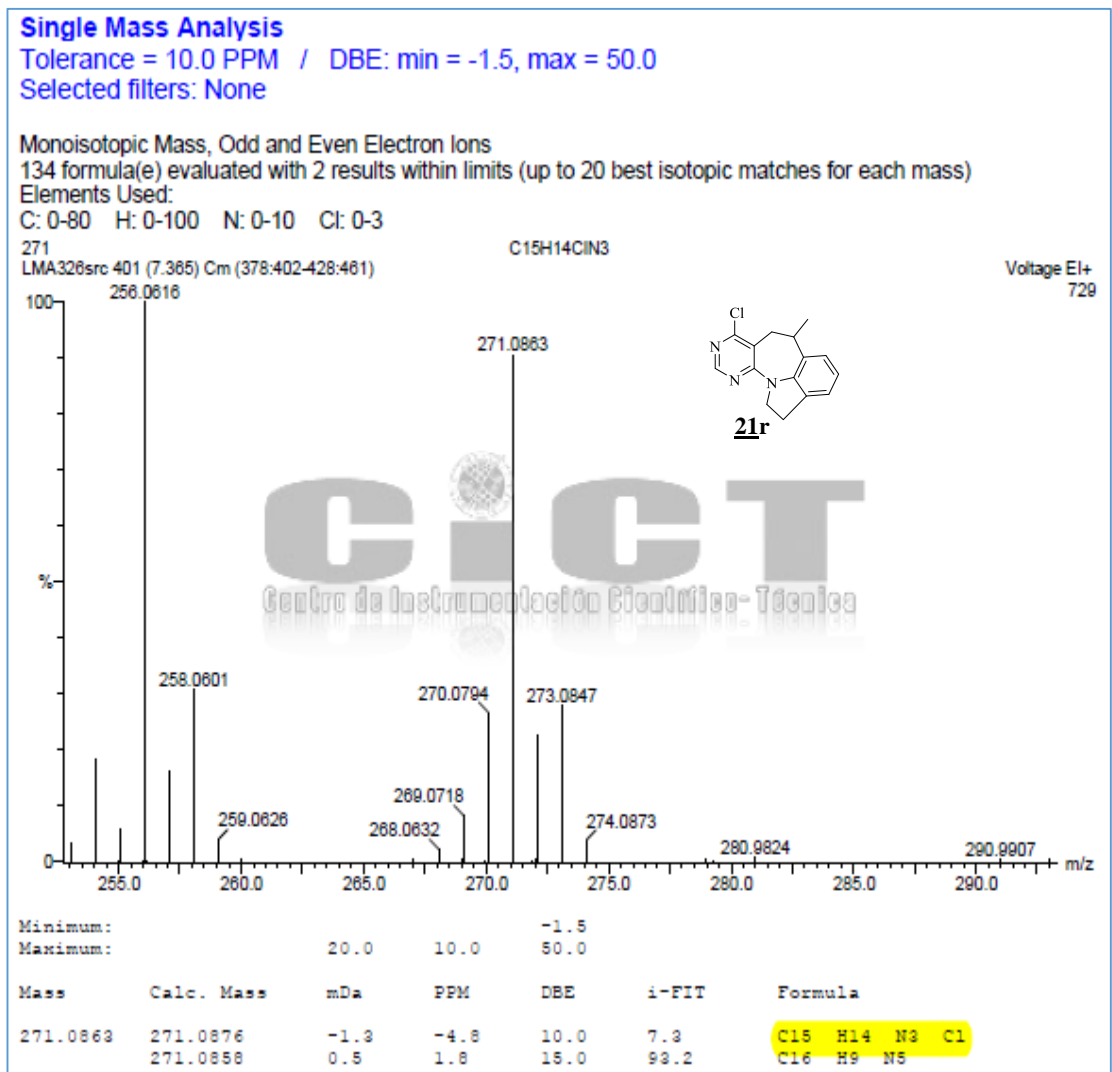
## Anexo J.6. Espectro de IR de 21r



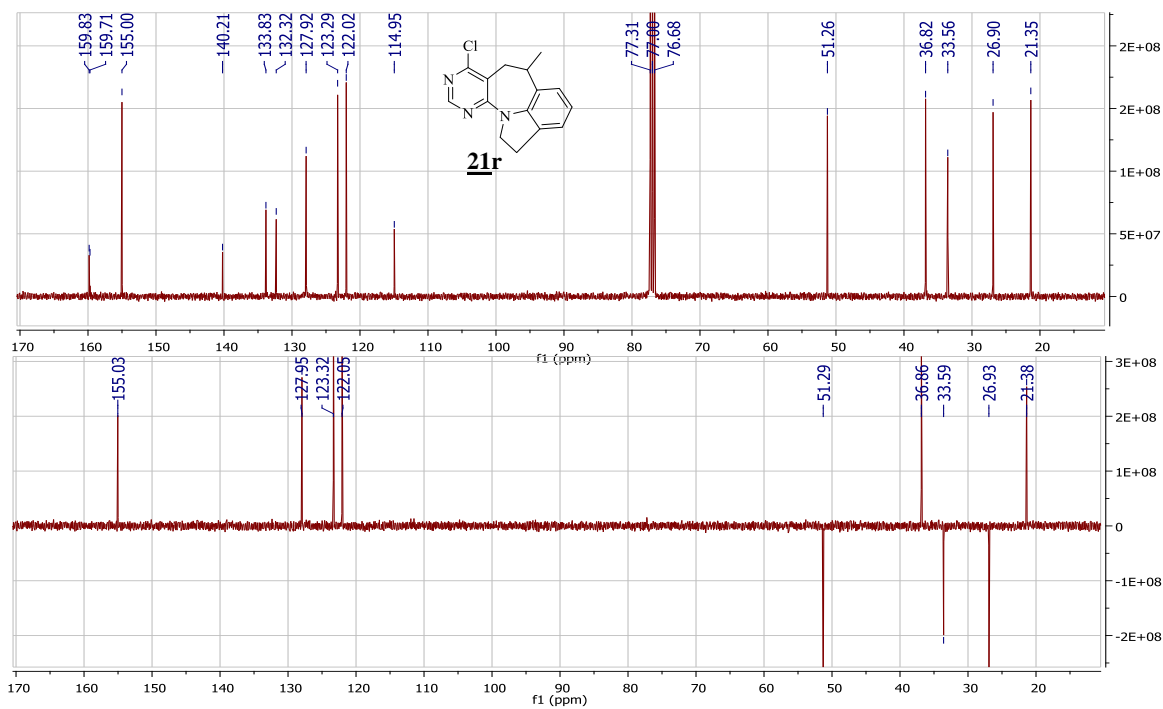
## Anexo J.7. Espectro de MS de 21r



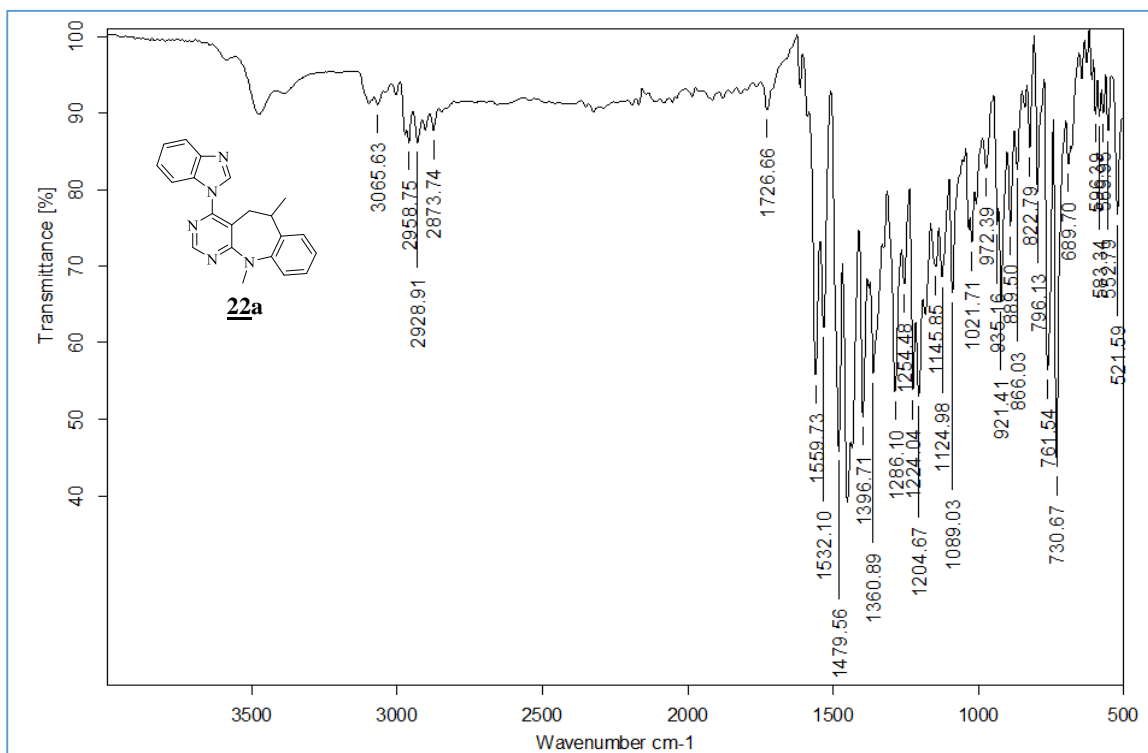
## Anexo J.8. Espectro de HRMS de 21r



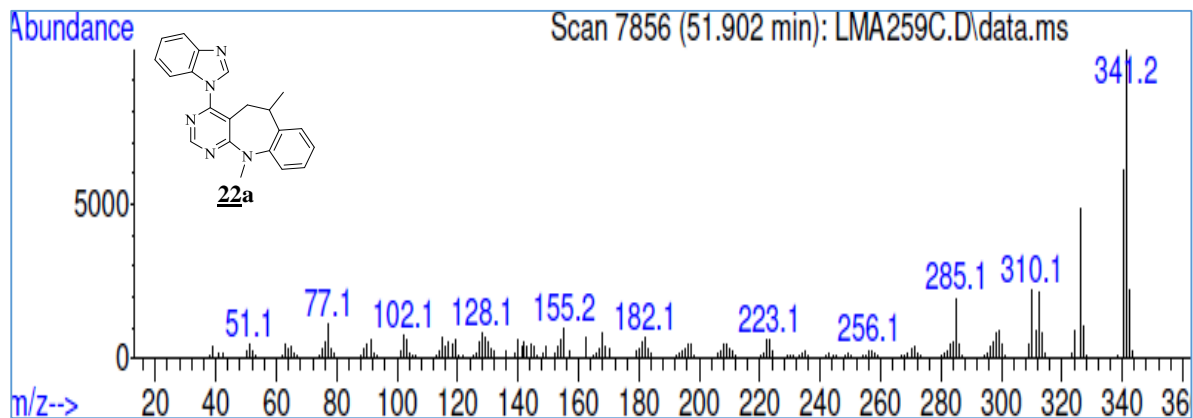
Anexo J.9. Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  y DEPT 135 de **21r**



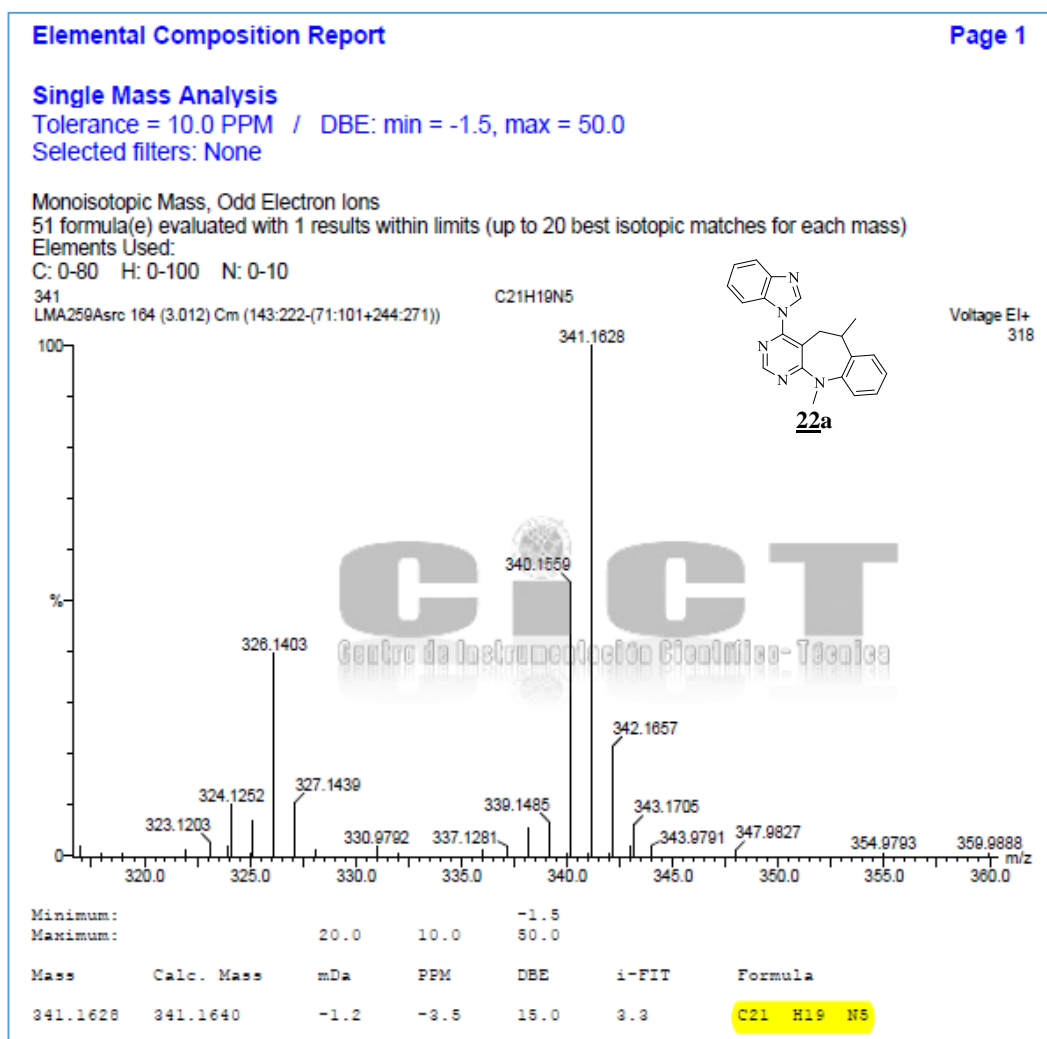
Anexo J.10. Espectro de IR de **22a**



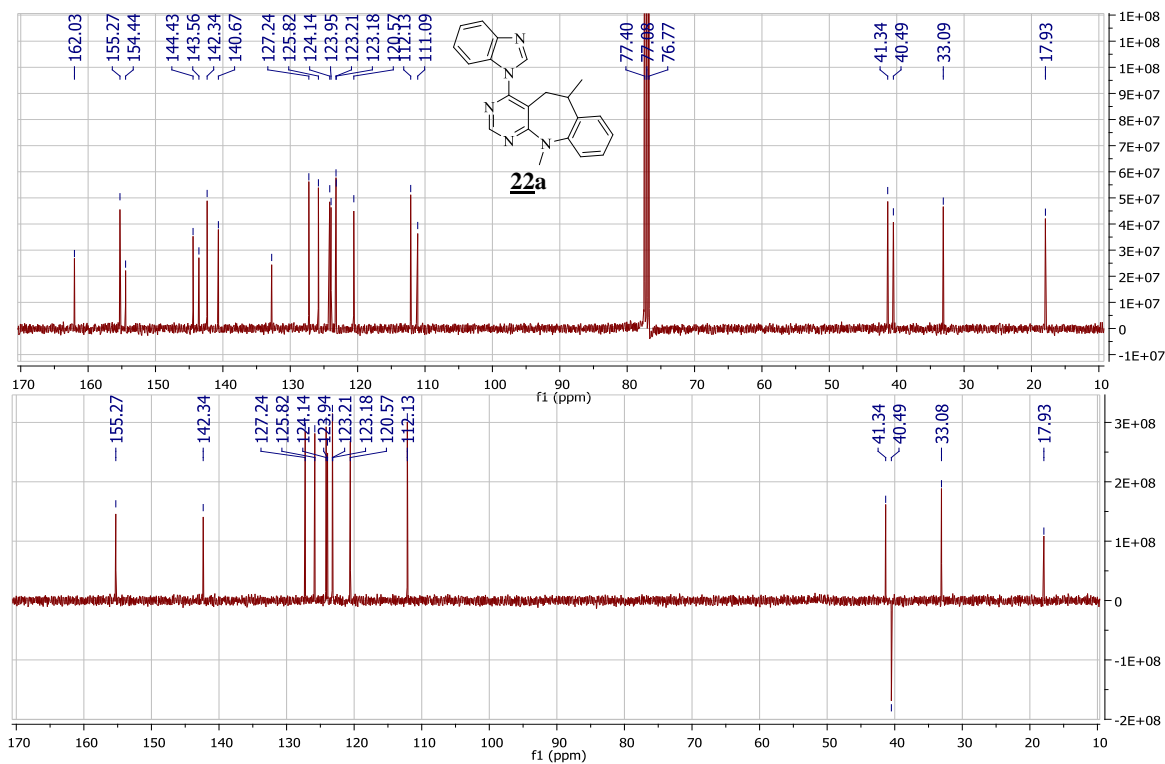
### Anexo J.11. Espectro de MS de 22a



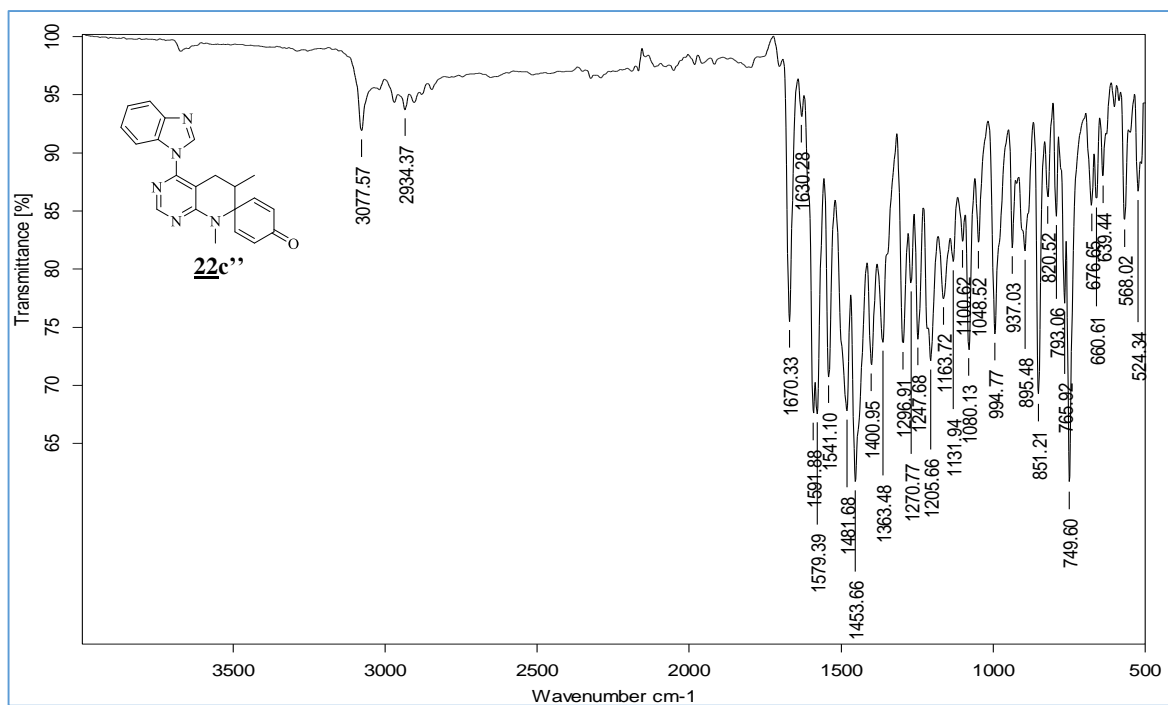
### Anexo J.12. Espectro de HRMS de 22a



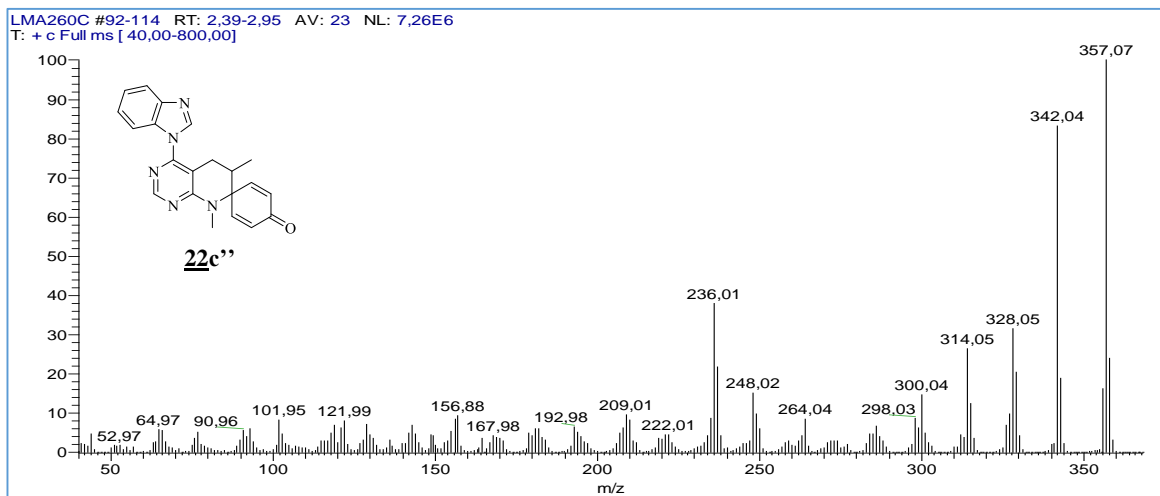
Anexo J.13. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 22a



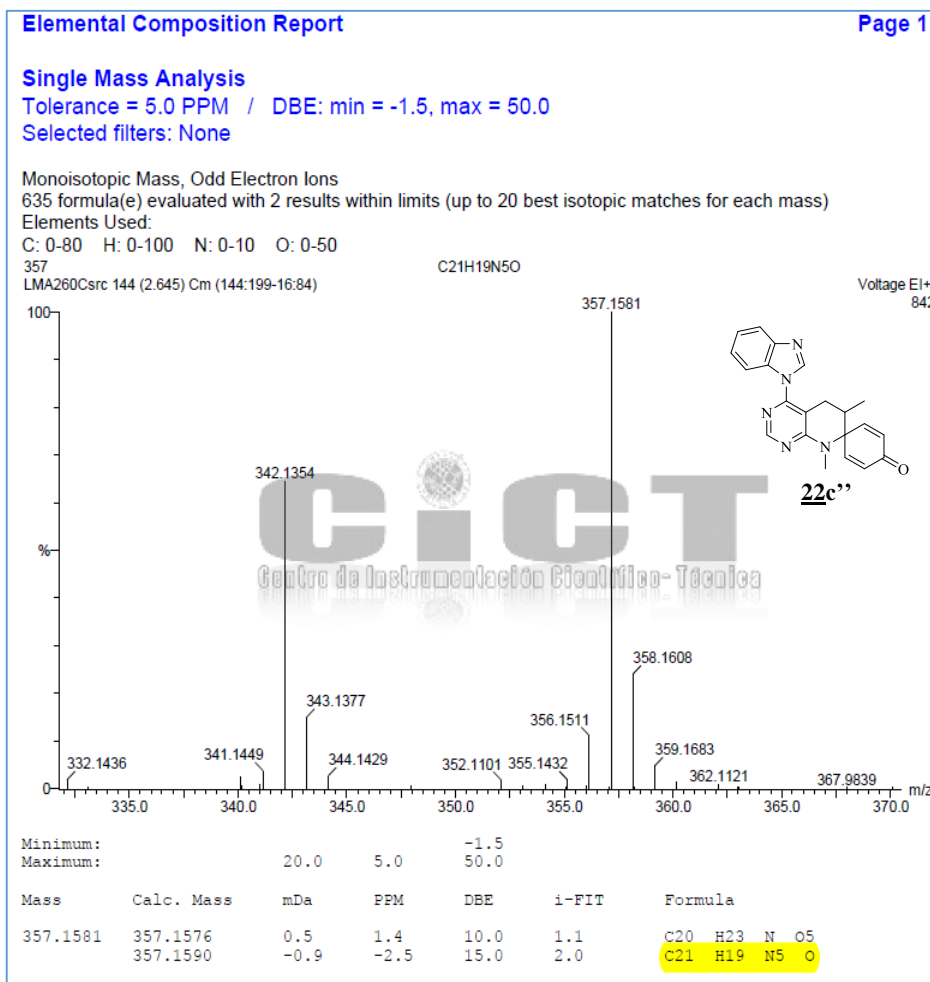
Anexo J.14. Espectro de IR de 22c''



## Anexo J.15. Espectro de MS de 22c''

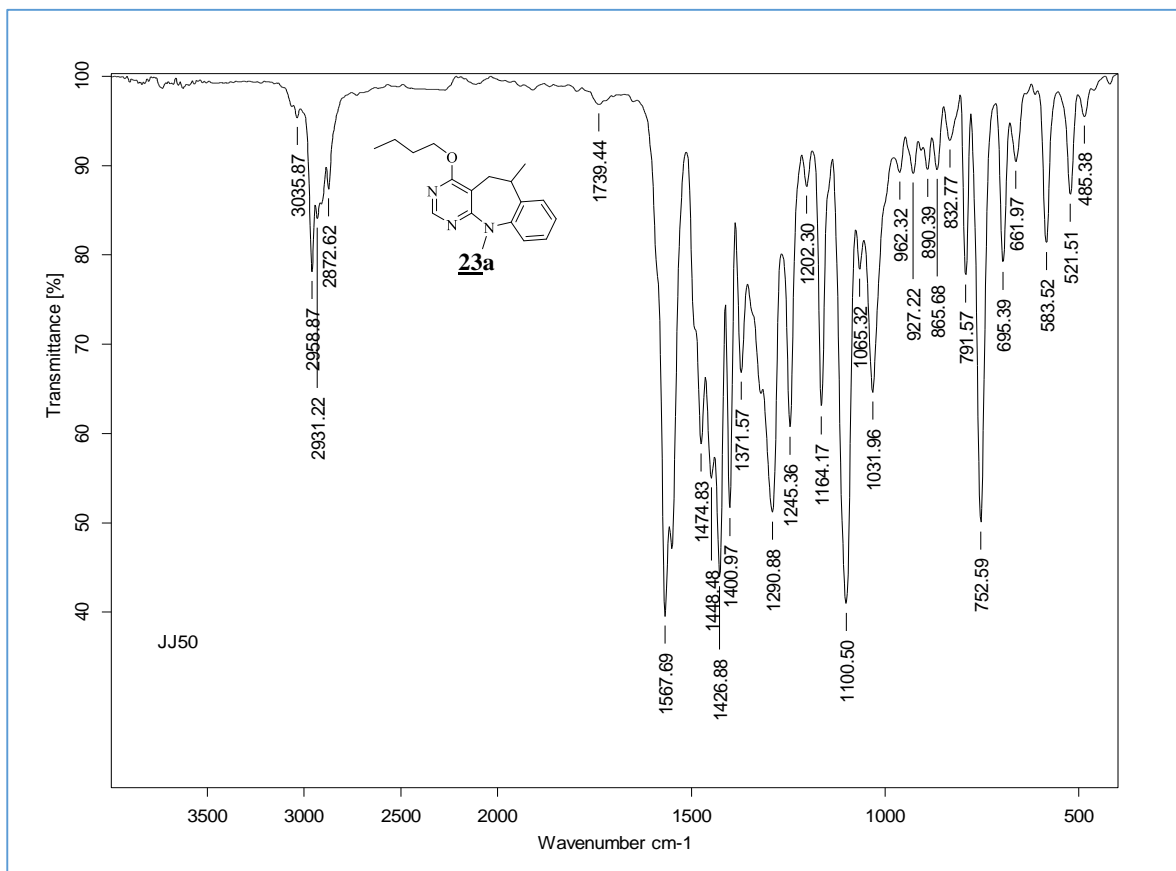


## Anexo J.16. Espectro de HRMS de 22c''

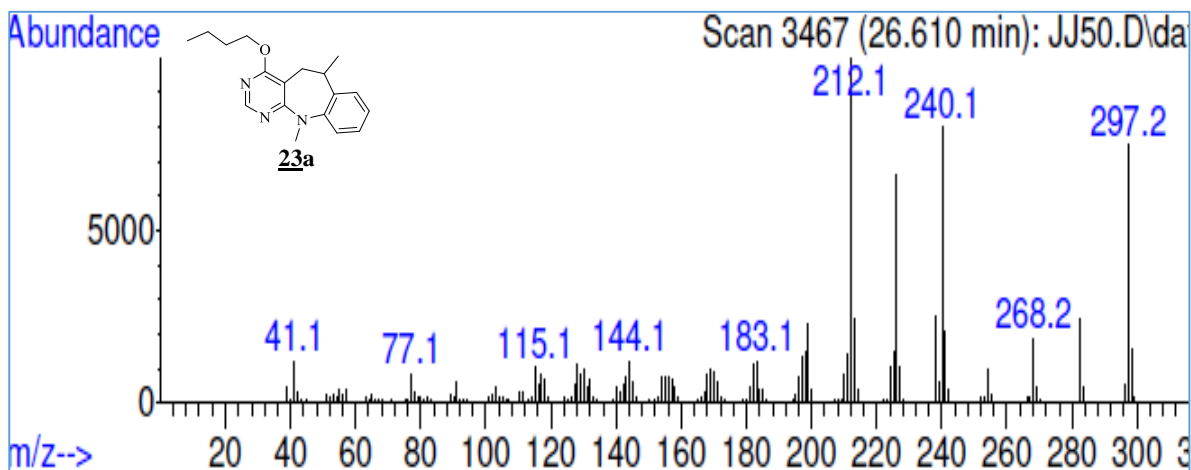


ANEXOS K. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS Y RMN <sup>13</sup>C DE LA 4-BUTOXI-6,11-DIMETIL-6,11-DIHIDRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA 23a

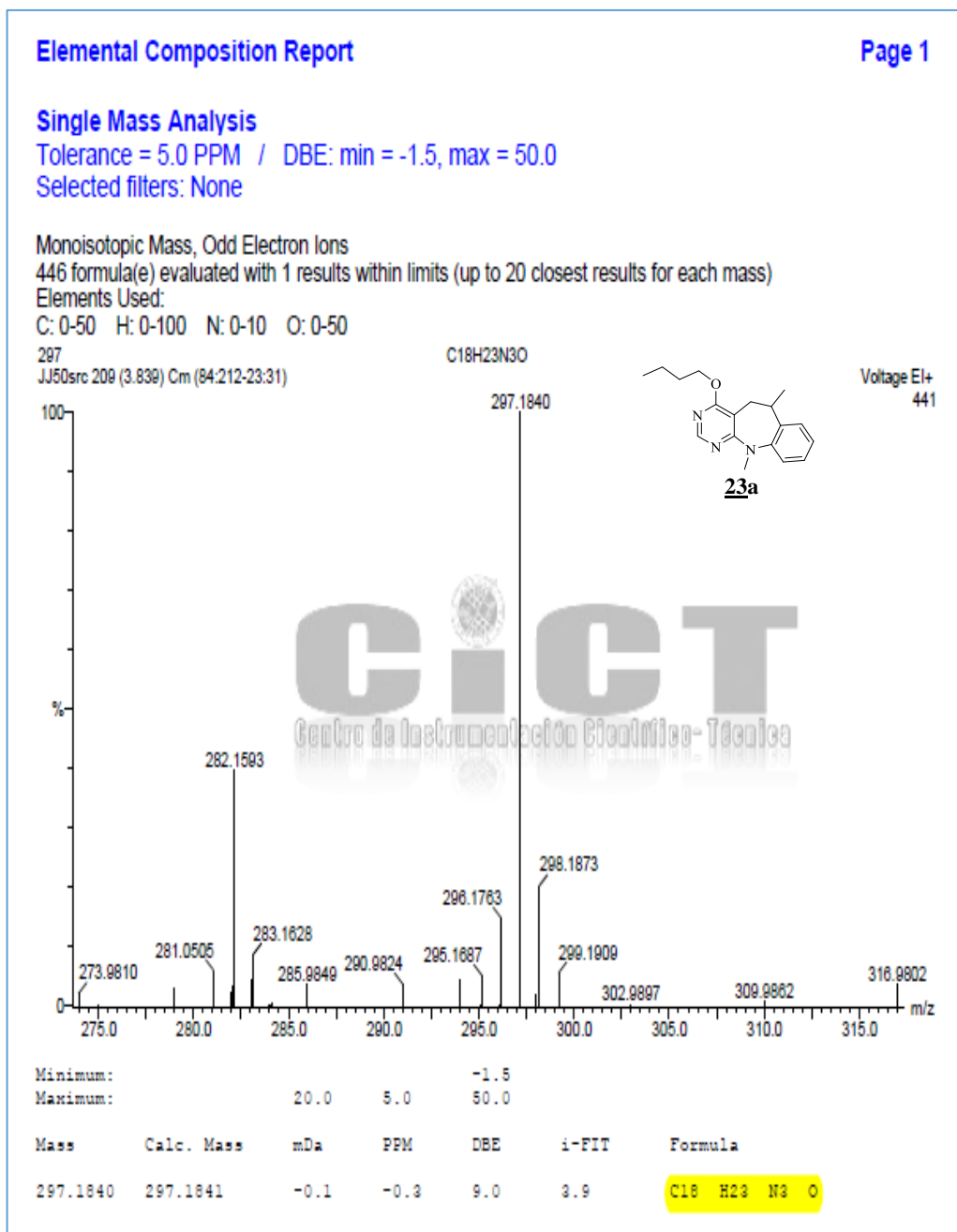
Anexo K.1. Espectro de IR de 23a



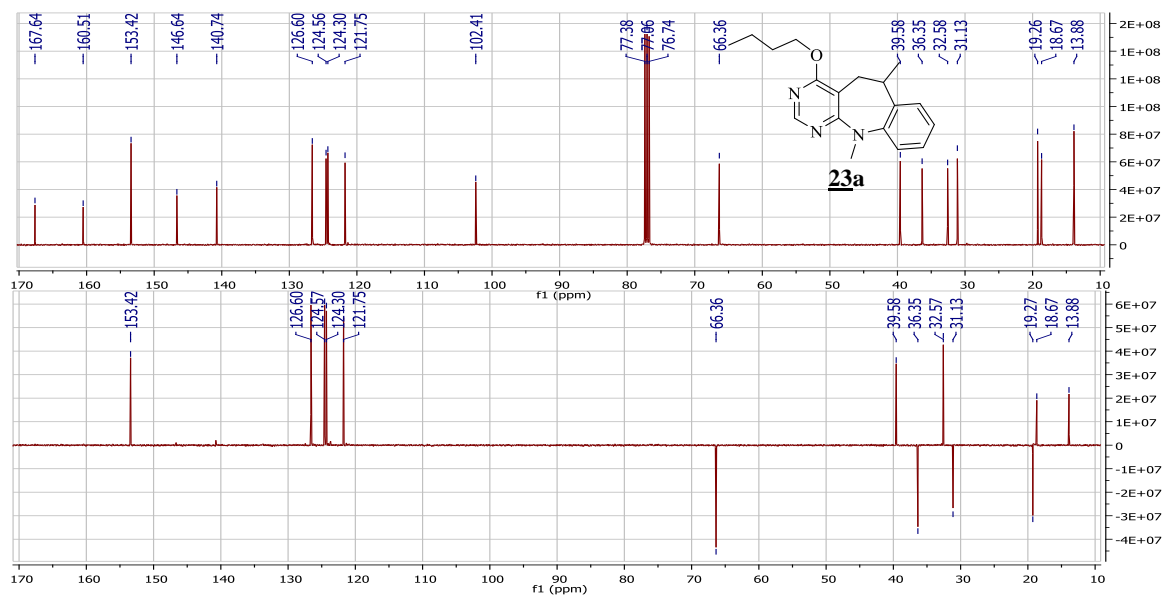
Anexo K.2. Espectro de MS de 23a



### Anexo K.3. Espectro de HRMS de 23a

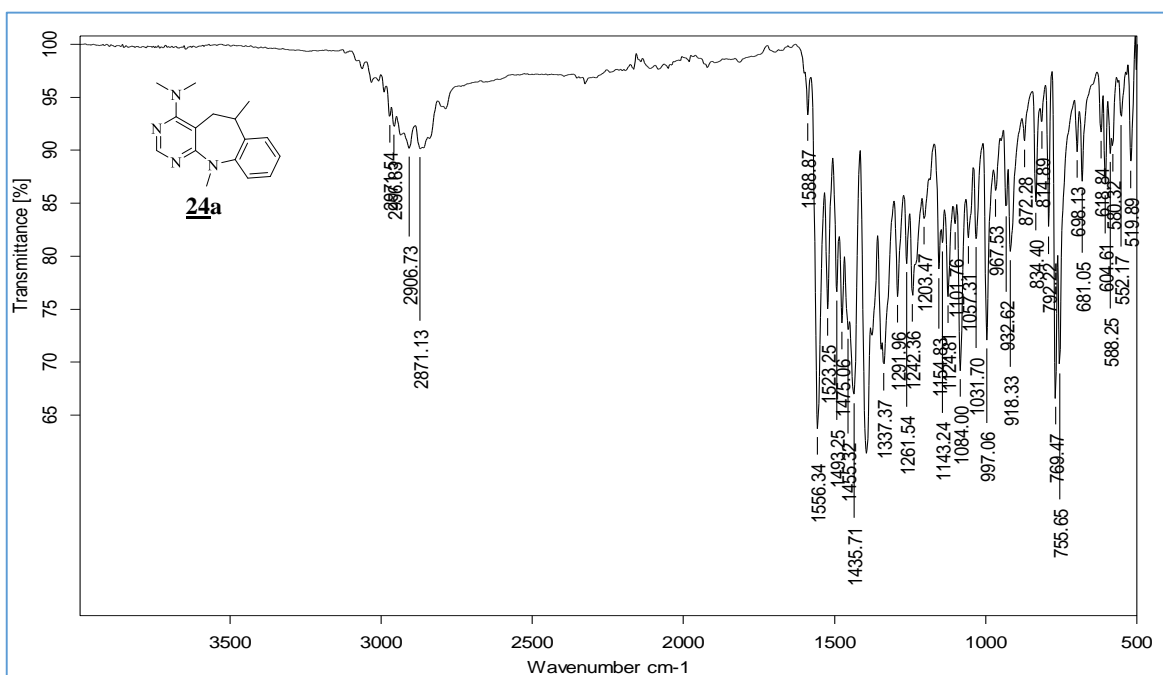


#### Anexo K.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 23a

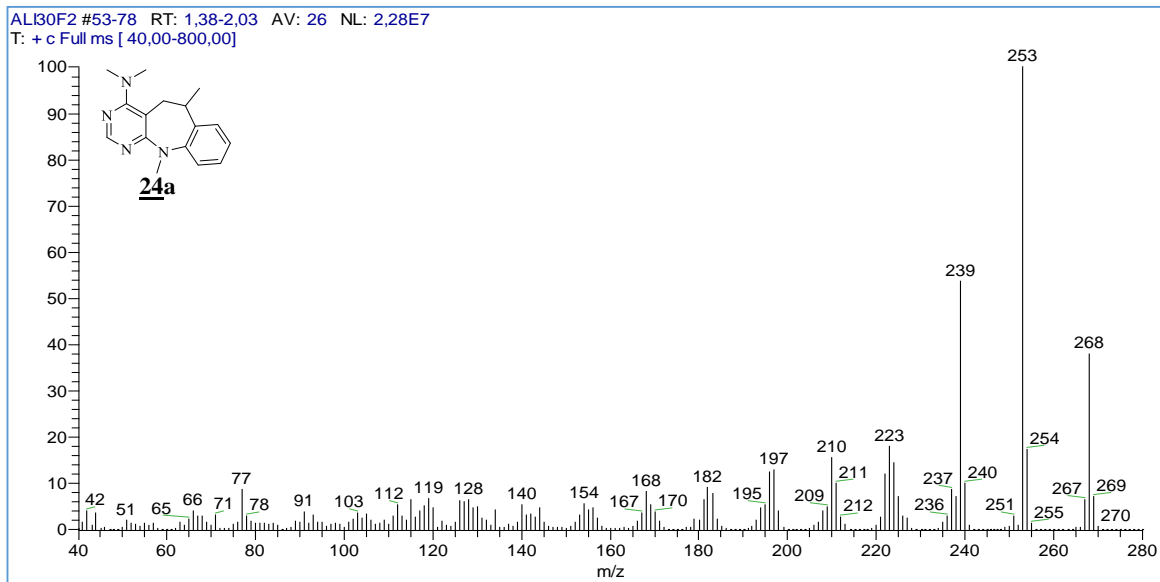


#### ANEXOS L. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS Y RMN <sup>13</sup>C DE LA 4- (DIMETILAMINO)-6,11-DIMETIL-6,11-DIHI-DRO-5H- BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA 24a

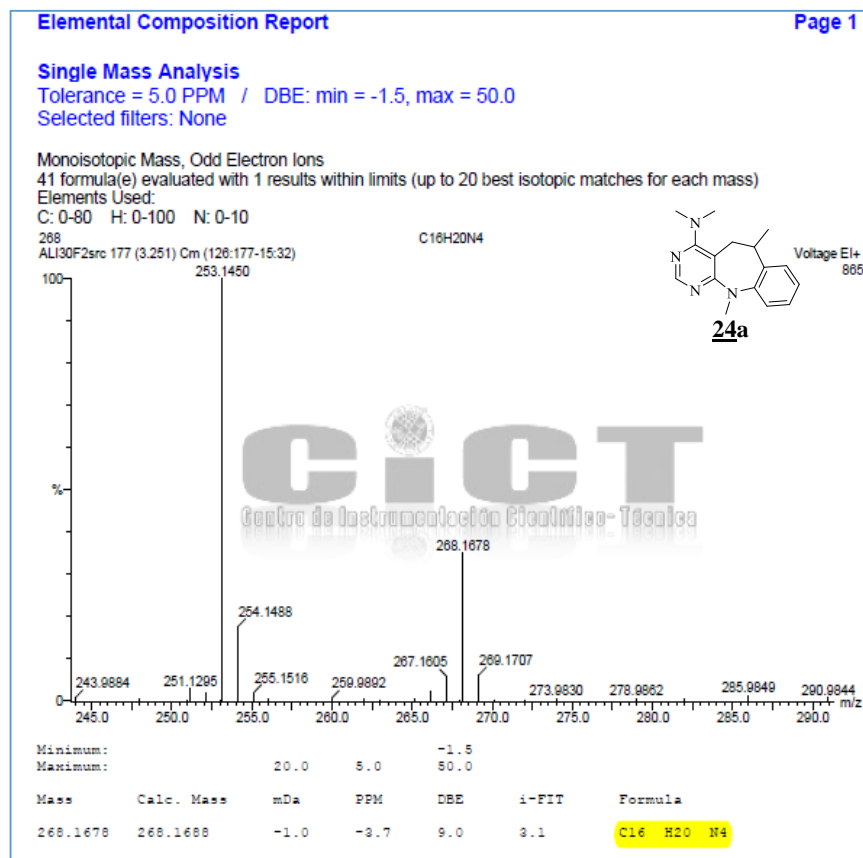
##### Anexo L.1. Espectro de IR de 24a



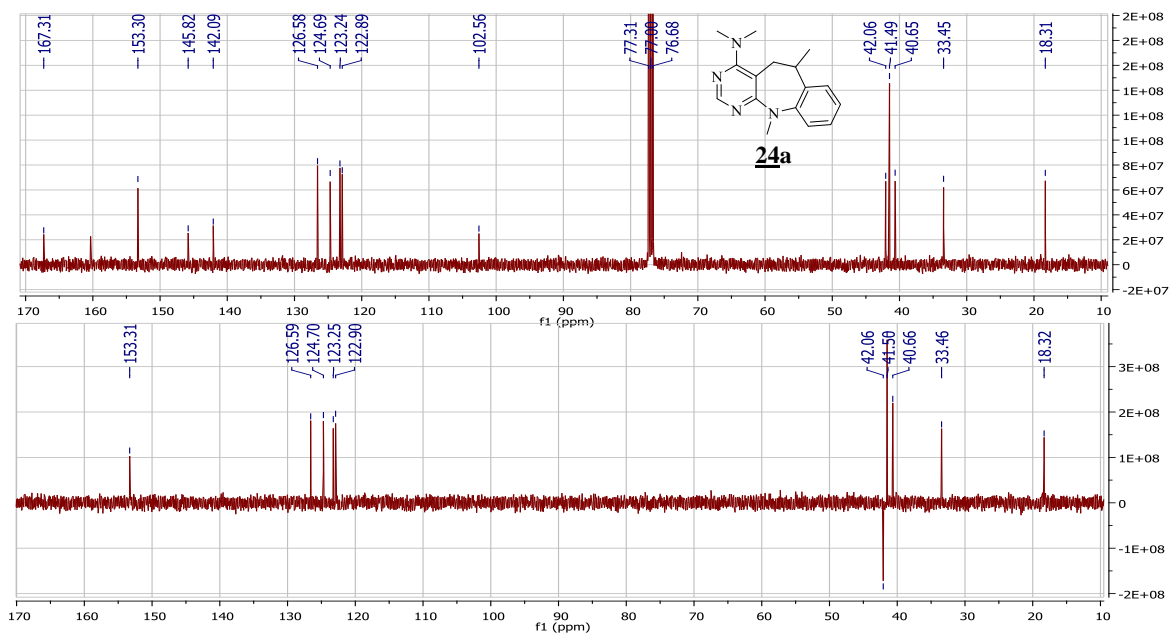
## Anexo L.2. Espectro de MS de 24a



## Anexo L.3. Espectro de HRMS de 24a

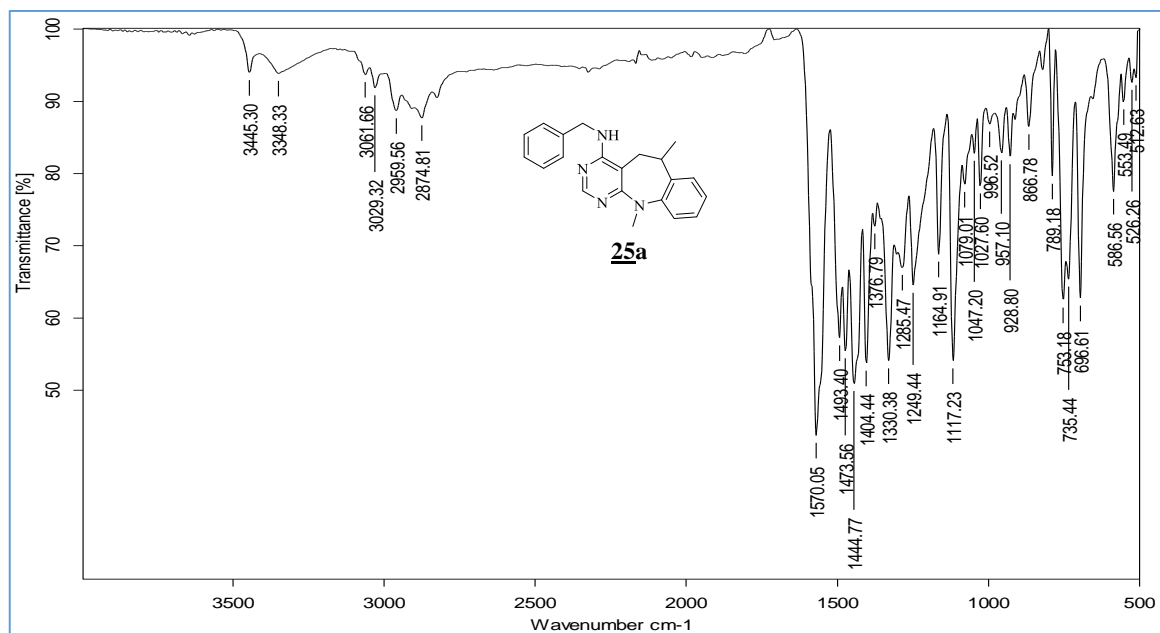


Anexo L.4. Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  y DEPT 135 de 24a

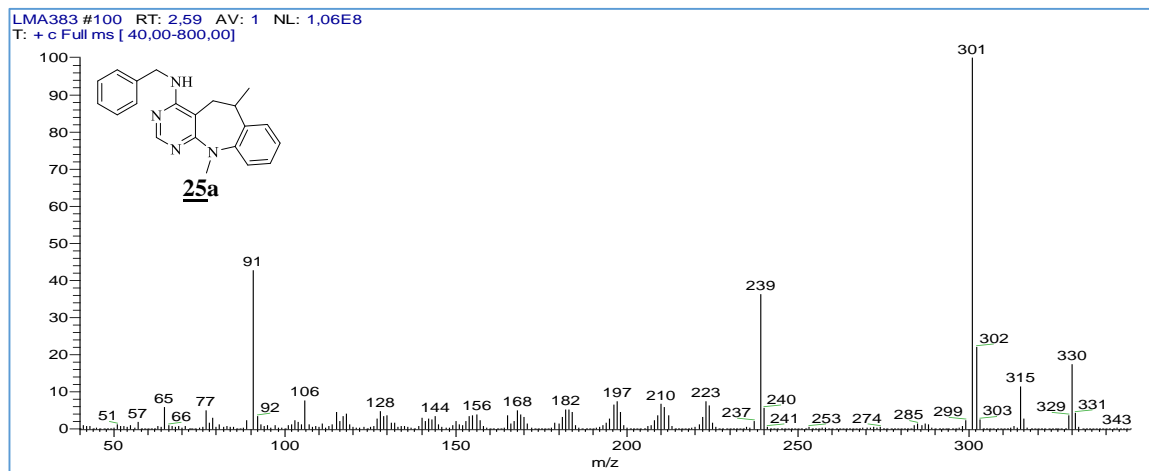


ANEXOS M. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS Y RMN  $^{13}\text{C}$  DE LA 4-(BENCILAMINO)-6,11-DIMETIL-6,11-DIHI-DRO-5H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS 25a

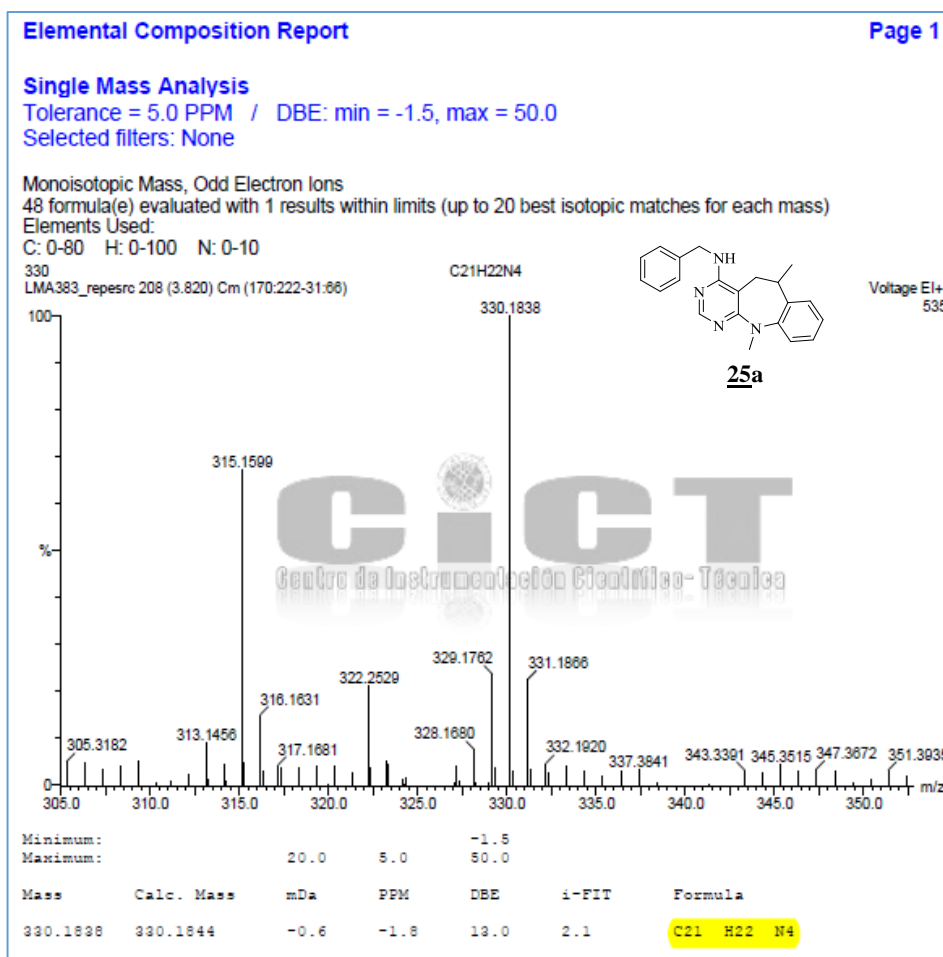
Anexo M.1. Espectro de IR de 25a



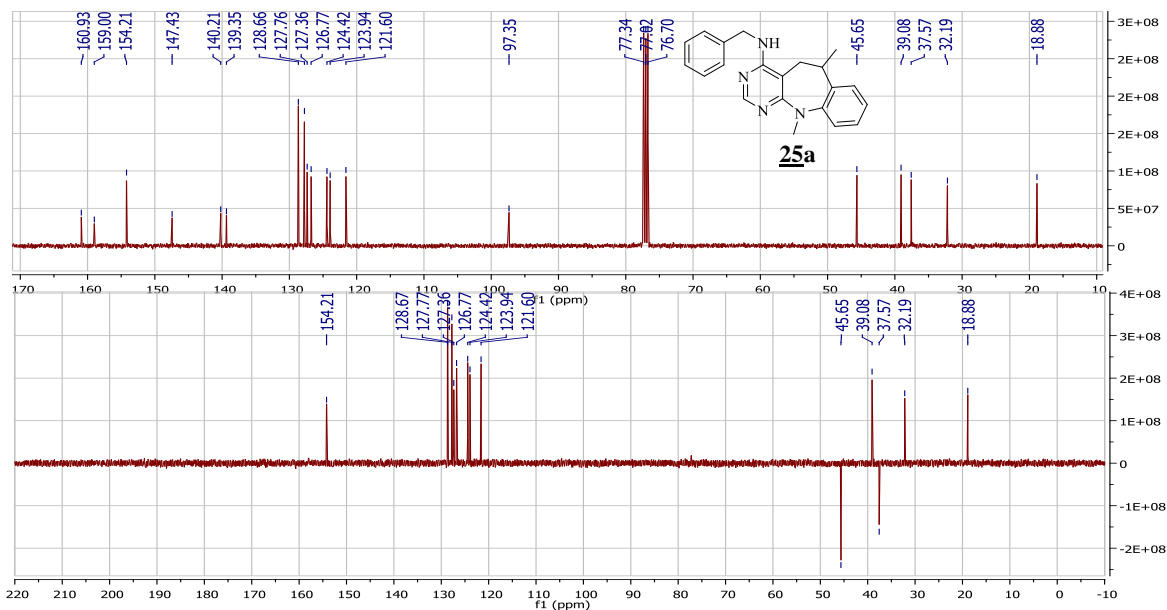
## Anexo M.2. Espectro de MS de 25a



## Anexo M.3. Espectro de HRMS de 25a

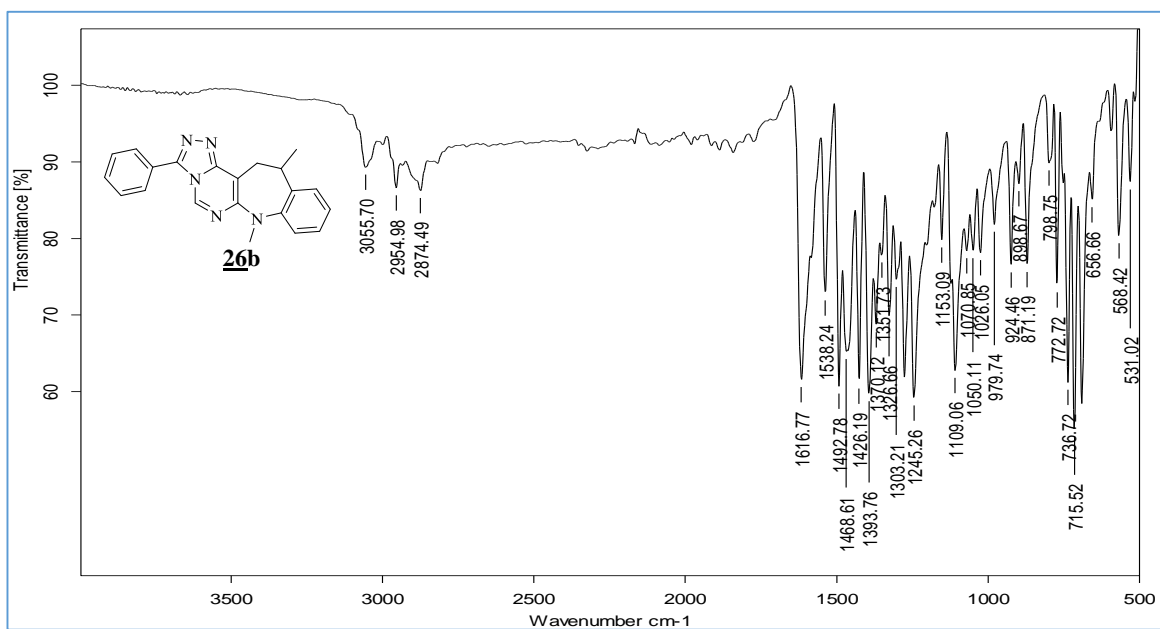


### Anexo M.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT135 de 25a

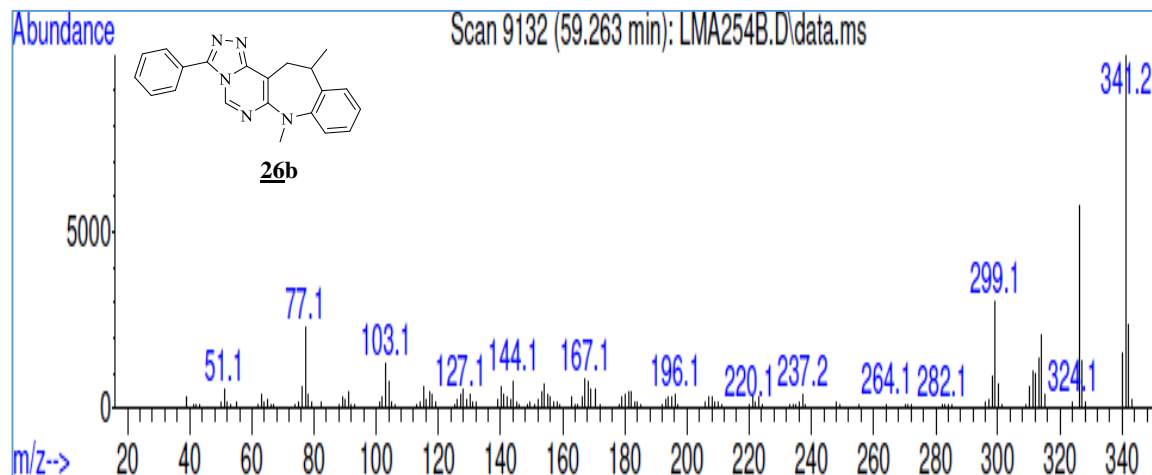


### ANEXOS N. ESPECTROS DE IR, MS, HRMS, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y DEPT 135 DE LAS 7,12-DIMETIL-12,13-DIHI-DRO-7H-[1,2,4]TRIAZOLO[4',3':1,6]PIRIMIDO-[4,5-b]BENZO[f]AZEPINAS 26b, 26l y 26o

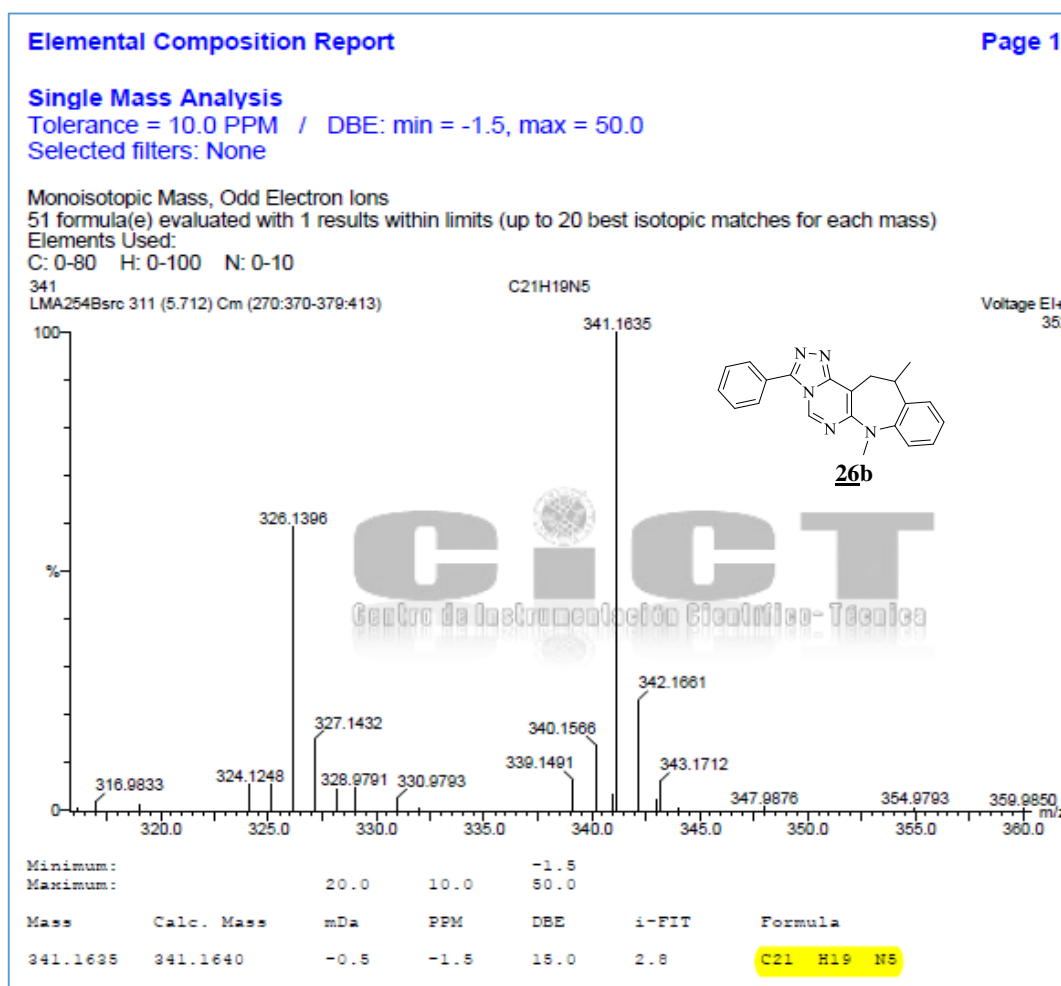
#### Anexo N.1. Espectro de IR de 26b



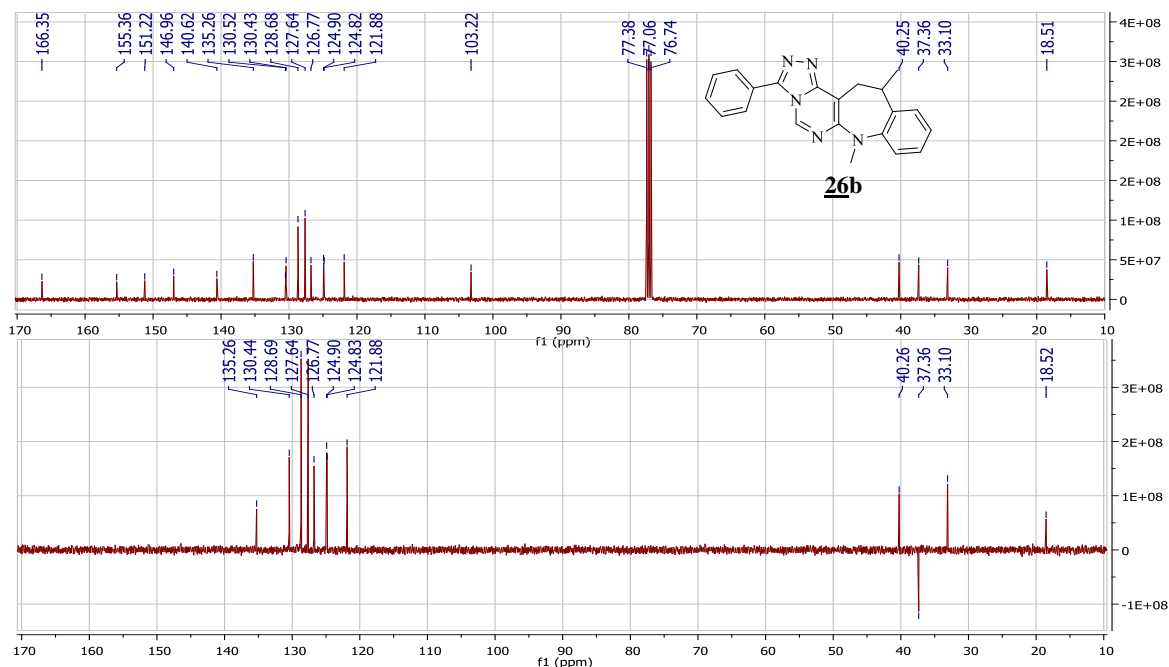
## Anexo N.2. Espectro de MS de 26b



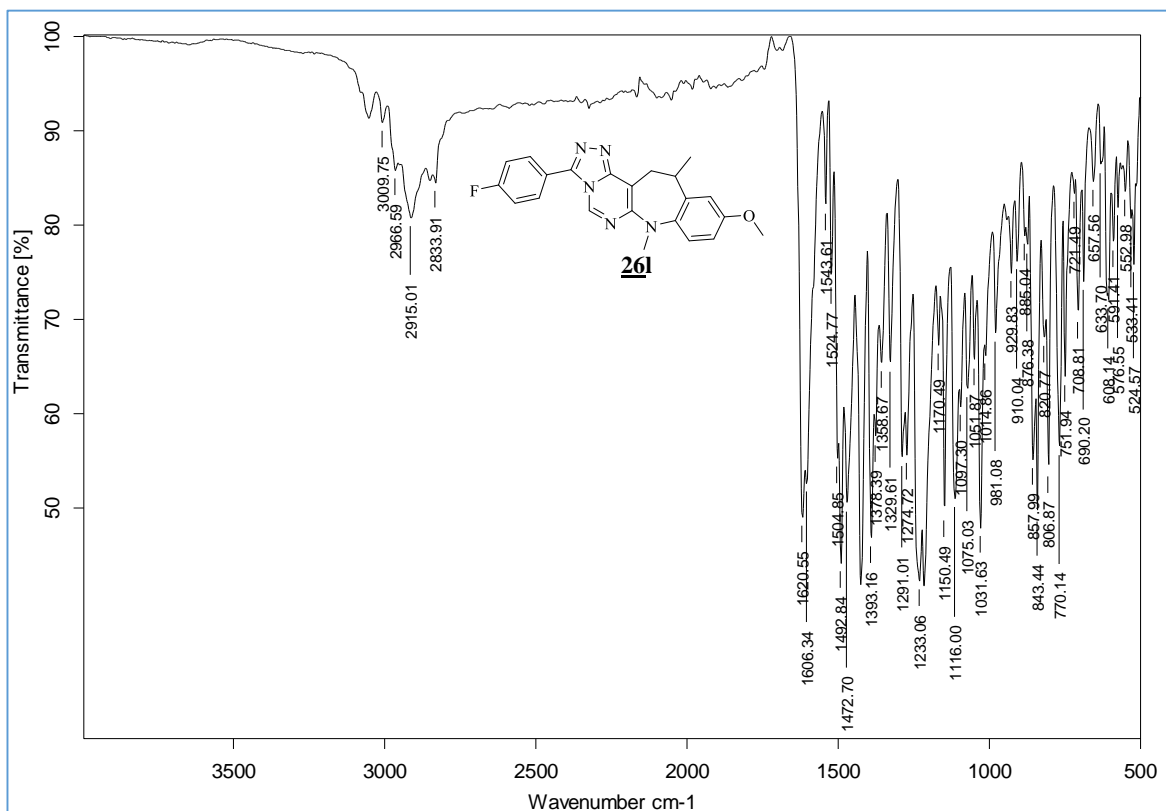
## Anexo N.3. Espectro de HRMS de 26b



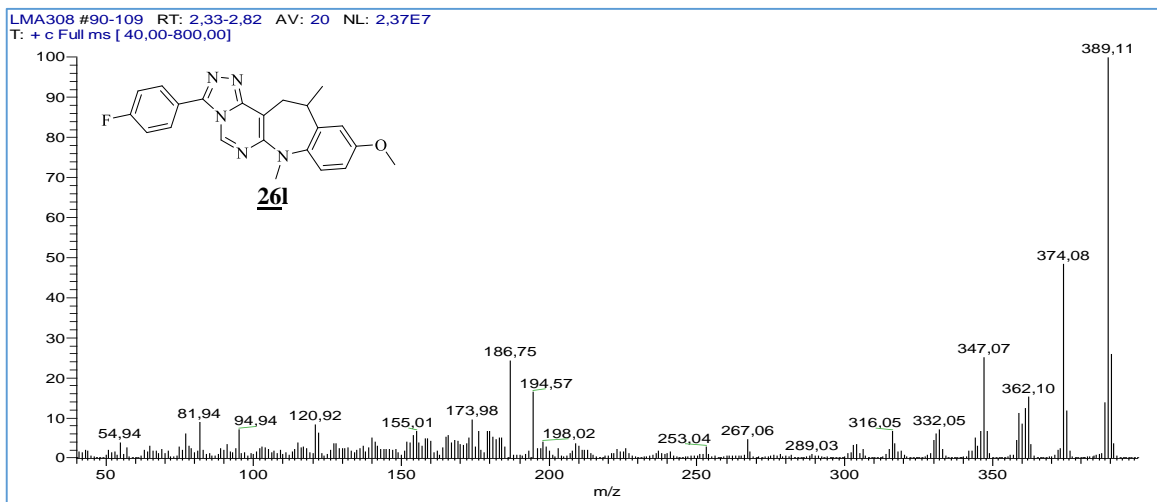
### Anexo N.4. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de **26b**



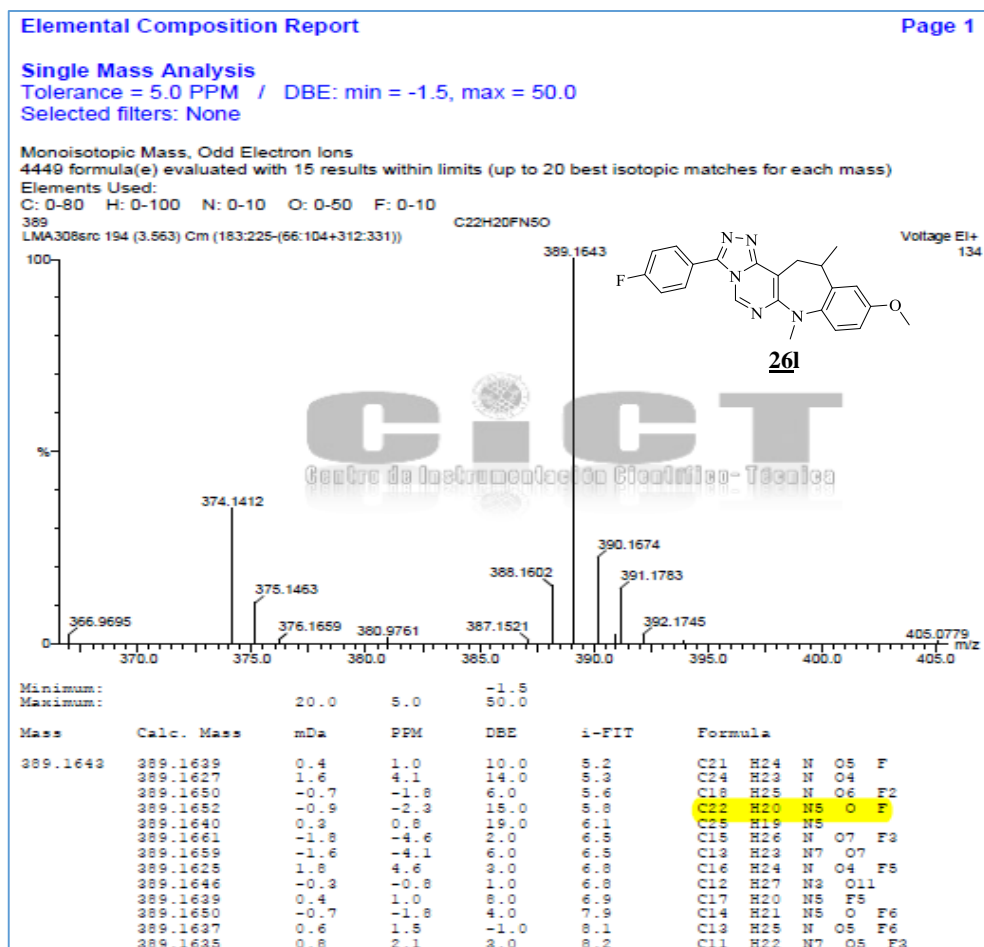
### Anexo N.5. Espectro de IR de **26l**



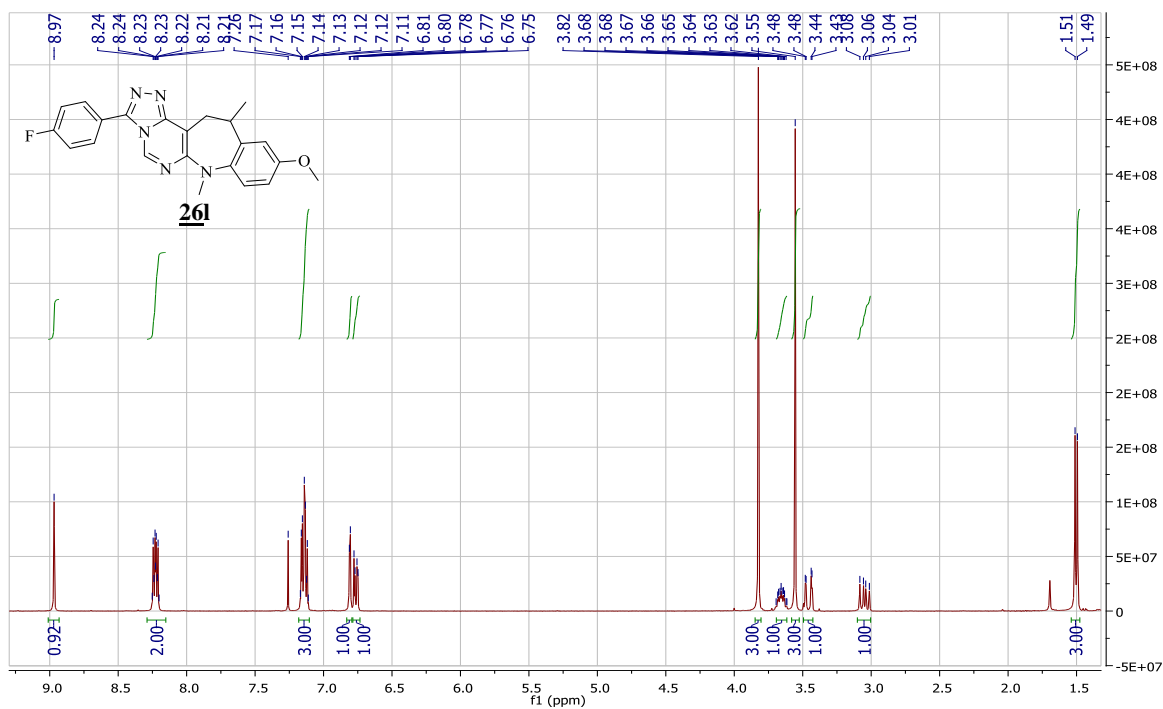
## Anexo N.6. Espectro de MS de 261



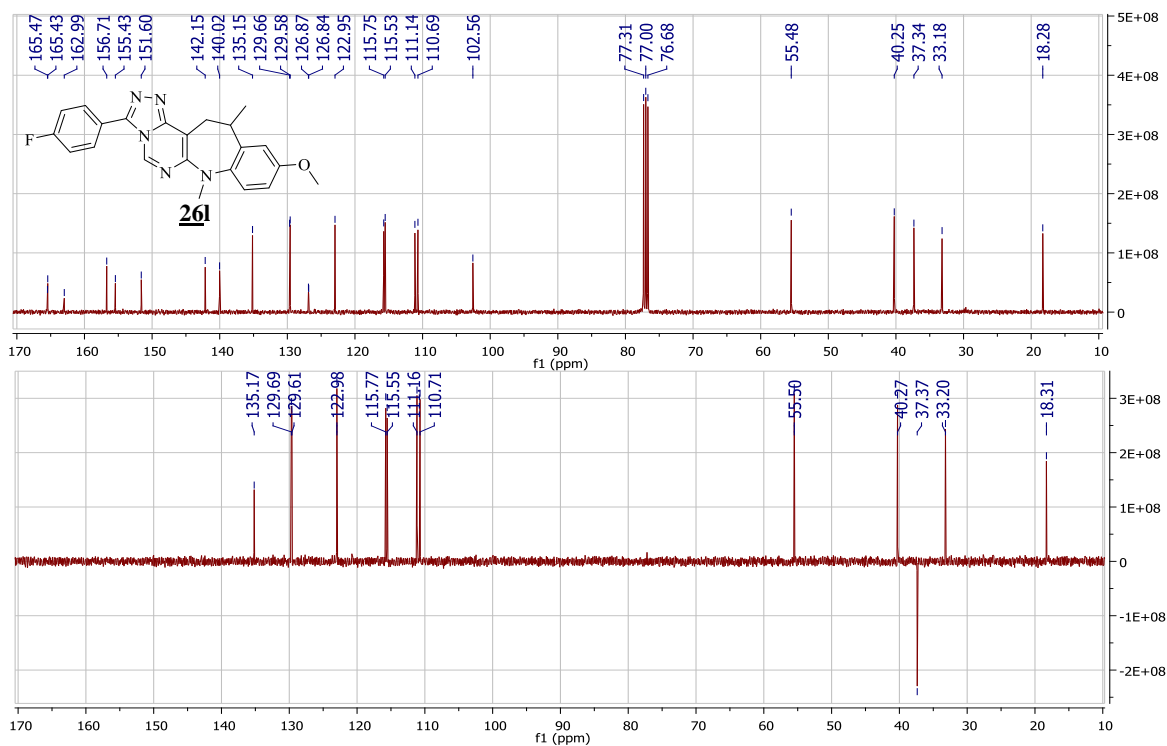
## Anexo N.7. Espectro de HRMS de 261



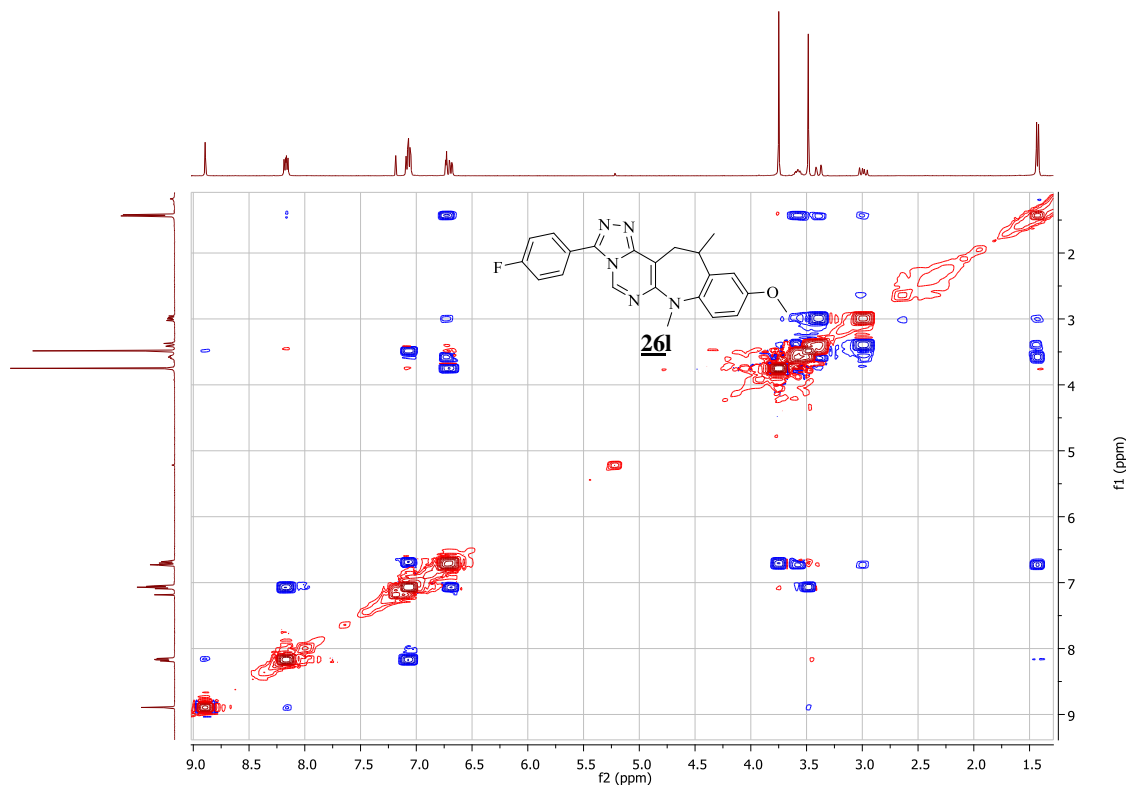
### Anexo N.8. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 261



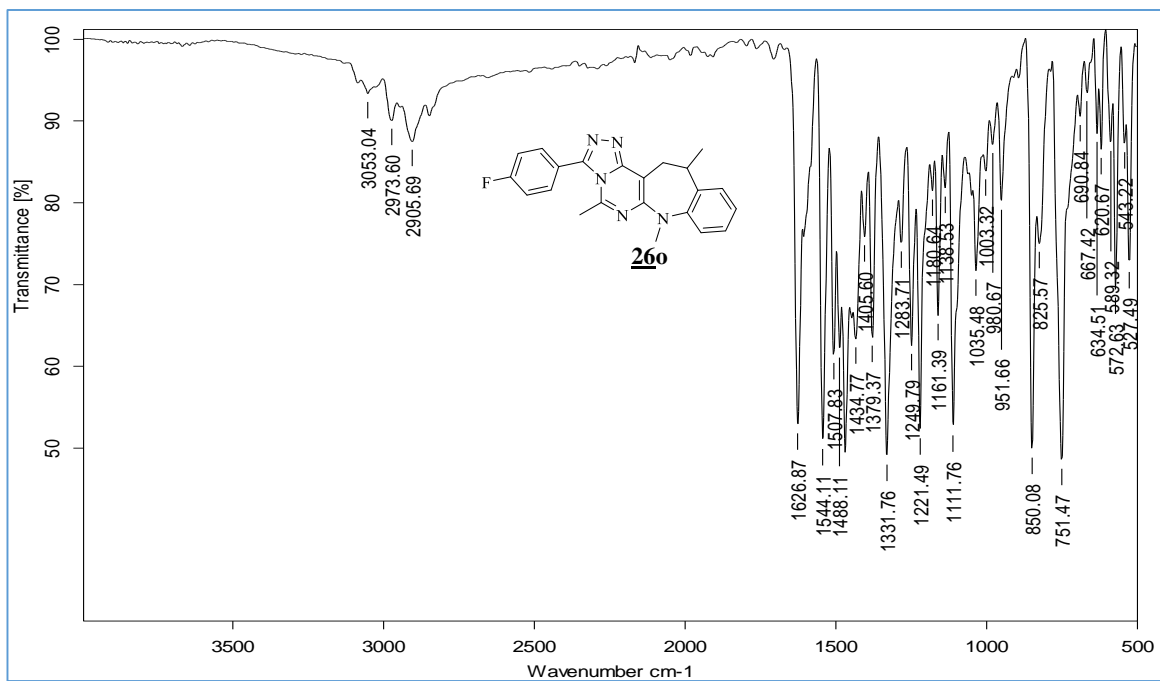
### Anexo N.9. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 261



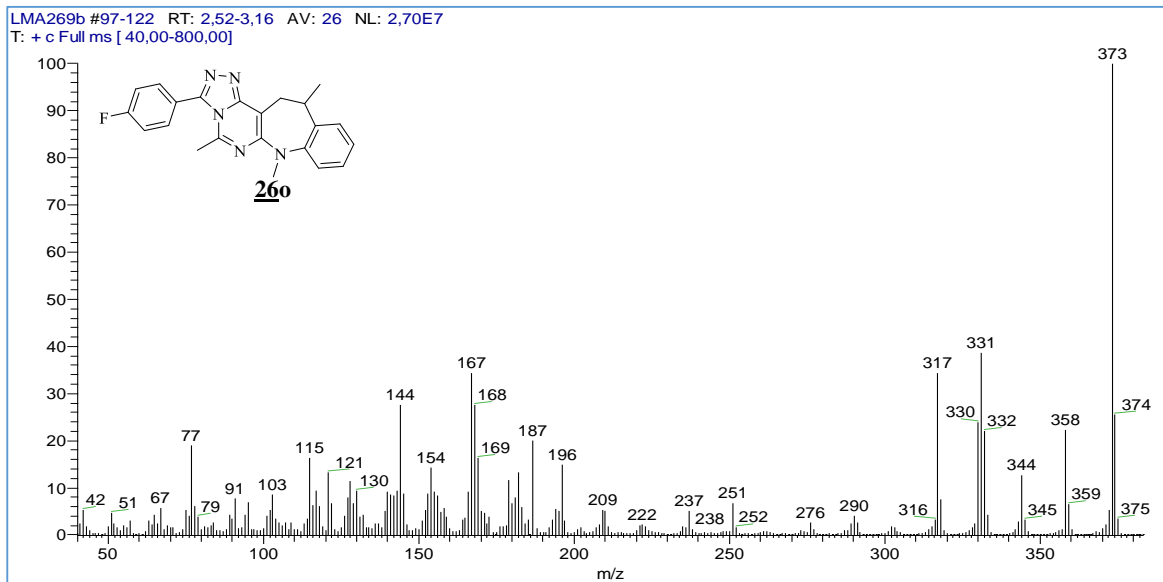
## Anexo N.10. Espectro NOESY de 261



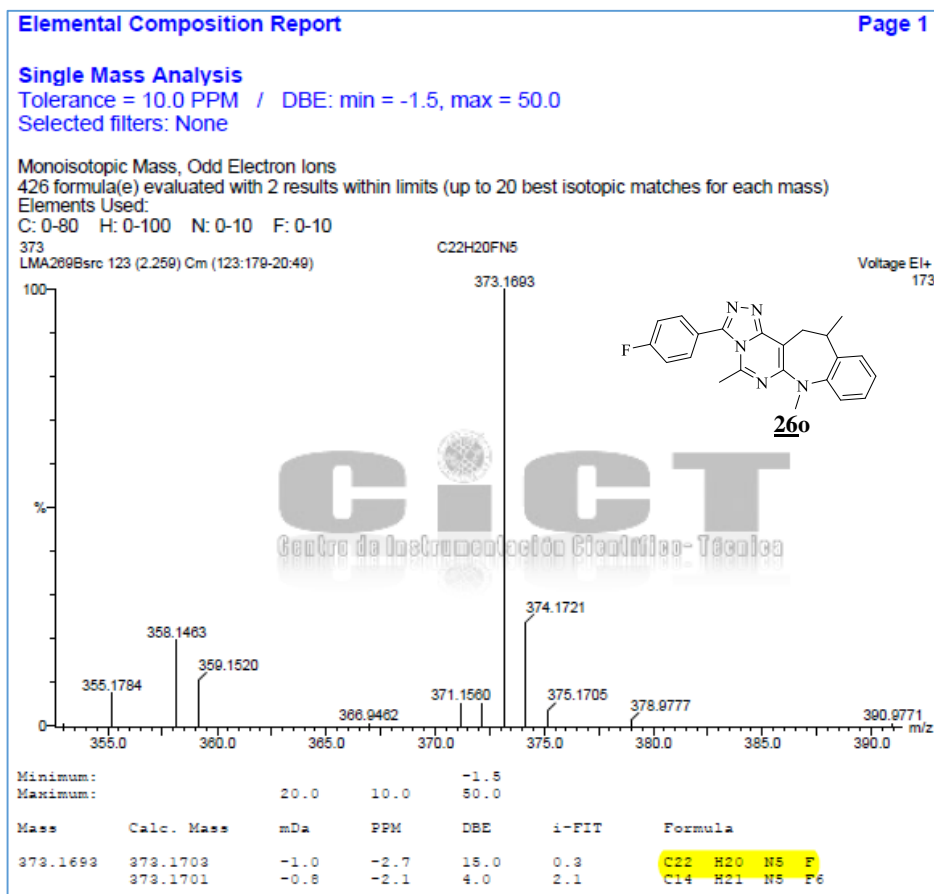
## Anexo N.11. Espectro de IR de 260



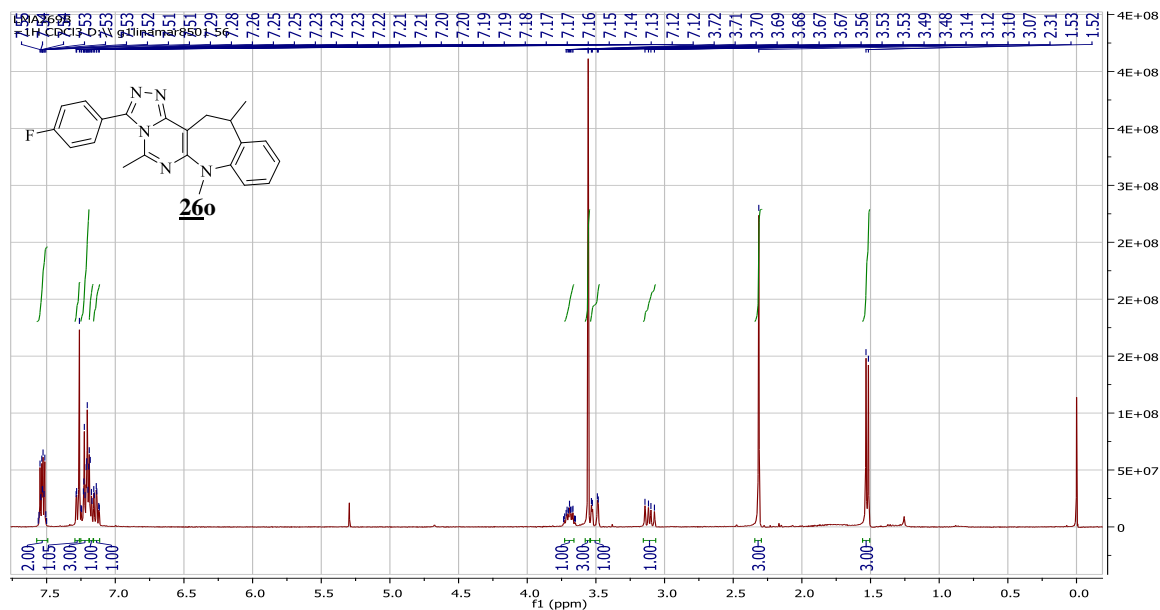
## Anexo N.12. Espectro de MS de 260



## Anexo N.13. Espectro de HRMS de 260



### Anexo N.14. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 260



### Anexo N.15. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT 135 de 260

