

42 56 28 22 MAYO 1974

P. - 57.409

3.01.2 OA/6534-874

31 MAYO 1976

31 MAYO 1976

CONCEDIDA
MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

Cl. CO7D 221/18/A61A

establecida en Jossellaan 82, ARNHEM, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPE
RIDINA SUSTITUIDOS CON AMINO"

(Clase Internacional CO7d)

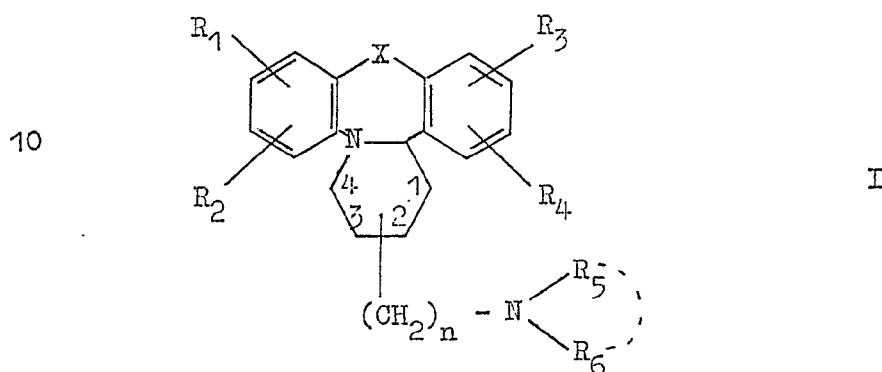
13-5-74.

- 1 -

**POOR
QUALITY**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidino sustituidos con amino biológicamente activos, y a procedimientos para la preparación de los mismos.

5 Se halló que los compuestos de fórmula general I:



15

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el resto $-(CH_2)_n-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ está presente en posición 2 ó 3, y donde

20 X representa oxígeno, azufre, el grupo $>NR_7$ o el grupo $-CR_8R_9-$;

R_1, R_2, R_3 y R_4 representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcohilo (1-6 C), alcoxi (1-6 C), alcohiltio (1-6 C) o trifluorometilo;

25 R_5 y R_6 representan hidrógeno, alcohilo (1-6 C), aralcohilo (7-10 C) o bien, juntos en

13-5-74.

combinación con el átomo de nitrógeno,
un anillo heterocíclico de cinco o seis
miembros;

R_7 representa hidrógeno o alcohilo (1-4 C);

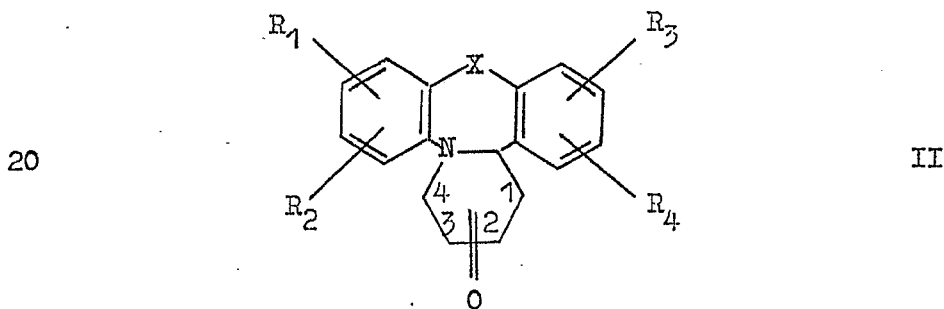
5 R_8 y R_9 representa hidrógeno o metilo; y

n es el número 0, 1, 2 ó 3,

poseen valiosas actividades sobre el sistema nervioso
central. La toxicidad de estos compuestos es extraordi-
nariamente baja.

10 Los compuestos según la invención se pue-
den preparar de manera comúnmente usada para compuestos
análogos.

Un punto de partida muy fácil para la sín-
tesis de los compuestos en cuestión es un compuesto de
15 fórmula general II:



25 donde el grupo ceto está presente en posición 2 o posi-
ción 3, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significa

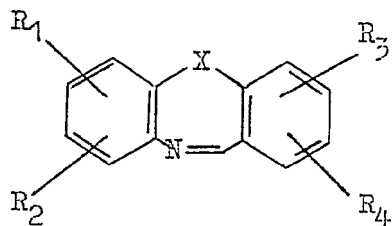
13-5-74.

dos antes mencionados. Por lo que se sabe, los compuestos II son compuestos nuevos.

5 El material II de partida se puede preparar de diversas maneras. El método más simple para preparar el compuesto II es la condensación de vinilmetil-
cetona ($\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$) con un derivado de morfanztridi-

na, dibenzocamazepina, dibenzotiazepina o dibenzodiazepi-
na, de fórmula general III:

10



15

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados antes mencionados. En esta reacción de condensación el compuesto 2-ceto II se obtiene con rendimiento bastante bueno.

20

El compuesto 3-ceto de fórmula II se puede preparar a partir del correspondiente compuesto 2-ceto II, de manera usual. Por ejemplo, el compuesto 2-ceto se convierte en el correspondiente compuesto 2-ceto-3-hidroxil-imino con nitrito de isoamilo y potasio en
terc-butanol (véase esquema de reacción 4 en la página

25
13-5-74.

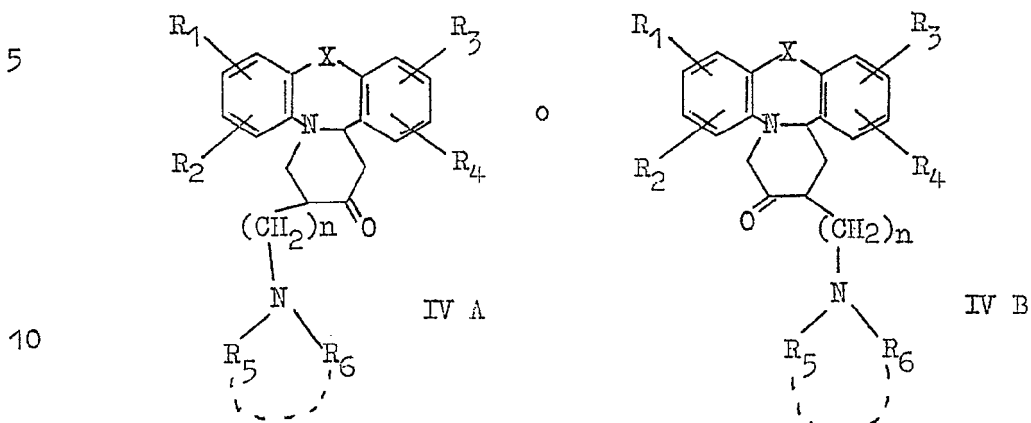
8), tras lo cual el grupo carbonilo en posición 2 se reduce mediante reducción de Wolff-Kishner y el resto β -hidroxi-imino del compuesto así obtenido se saponifica bajo condiciones ácidas o con ayuda de bisulfito sódico en una mezcla alcohol/agua.

5
10
Partiendo de un compuesto con fórmula II, los productos finales según la fórmula I se pueden preparar de diversas maneras. Todas estas vías son conocidas por sí mismas, y son métodos normales comúnmente usados para la preparación de compuestos similares.

15
20
En principio, los compuestos de amino(alcoholo) de la invención se preparan partiendo del compuesto 2- o β -ceto II, por dos procedimientos diferentes, concretamente el grupo amino(alcoholo) puede ser introducido en la posición adyacente al grupo ceto, o el propio grupo ceto puede ser convertido en el grupo amino(alcoholo), si se desea. En el primer procedimiento se prepara un compuesto β -amino(alcoholo) I a partir de un compuesto 2-ceto II, o se prepara un compuesto 2-amino(alcoholo) I a partir de un compuesto β -ceto II; en el segundo procedimiento se prepara un compuesto 2-amino(alcoholo) I a partir de un compuesto 2-ceto II, o se prepara un compuesto β -amino(alcoholo) I a partir de un compuesto β -ceto II.

25
13-5-74.
Los productos finales según la fórmula I

se pueden manufacturar, por ejemplo, reduciendo el grupo carbonilo de un compuesto de fórmula general IV A o IV B:



o una sal del mismo, donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n y X tienen los significados antes mencionados.

Esta reducción de $>C=O$ a $>CH_2$ se efectúa de manera usual para reducciones similares, por ejemplo mediante una reducción de Wolff-Kishner, Huang-Minlon o Clemmensen, o por hidrogenolisis de di-alcohol-tio-acetales que se preparan a partir del compuesto ceto IV relacionado.

Además del uso de los compuestos IV A y IV B como intermedios en la síntesis para la preparación de los compuestos según la fórmula general I, estos compuestos (IV A y IV B) pueden ser aplicados tam-

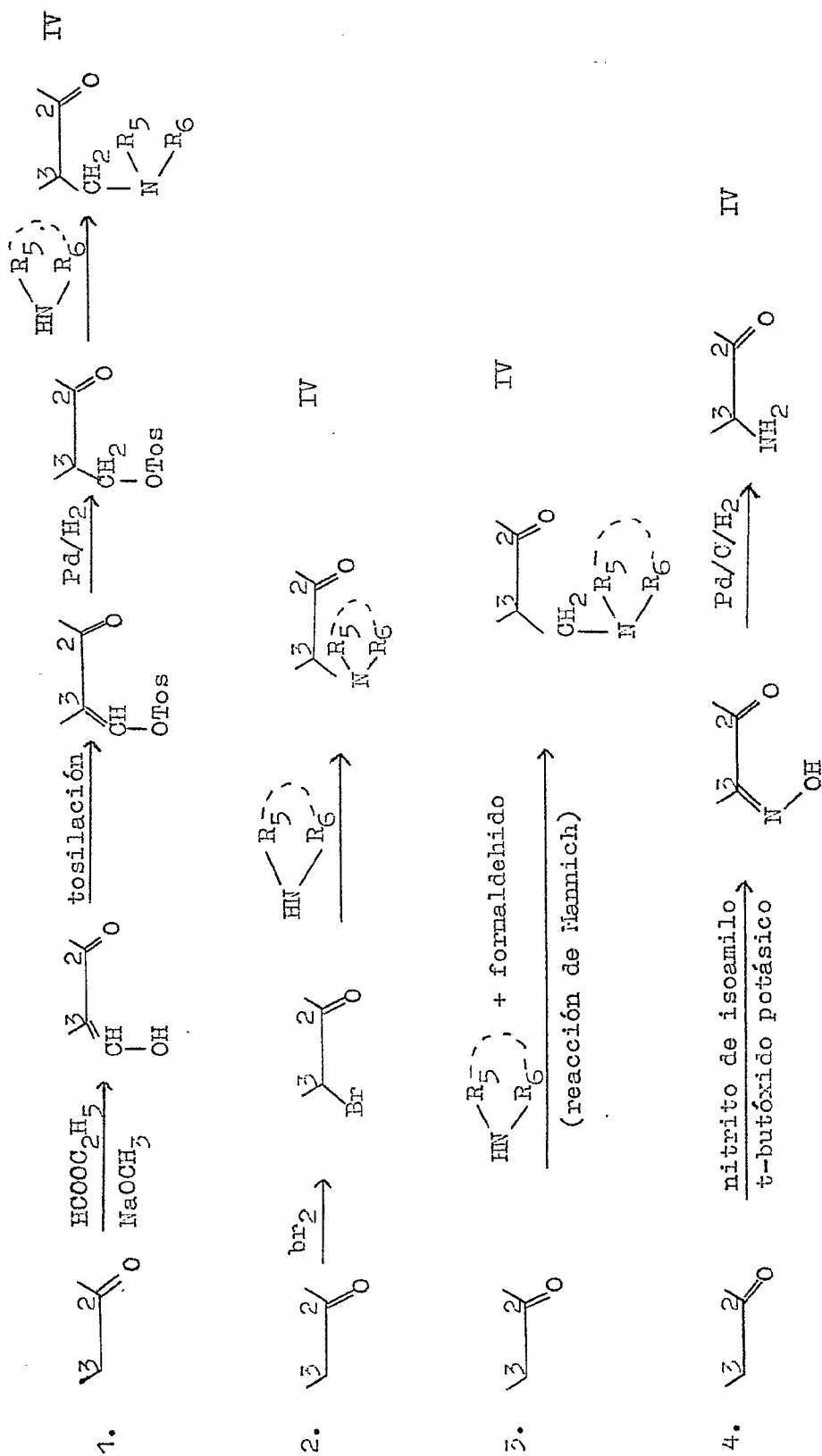
25
13-5-74.

bién como sustancias biológicamente activas. Igual que los compuestos de fórmula I, tienen actividades sobre el sistema nervioso central, en particular antidepresivas. Los compuestos IV A y IV B pueden ser administrados tanto oral como parenteralmente, de preferencia en dosis diaria de 0,01-10 mg por kg de peso del cuerpo.

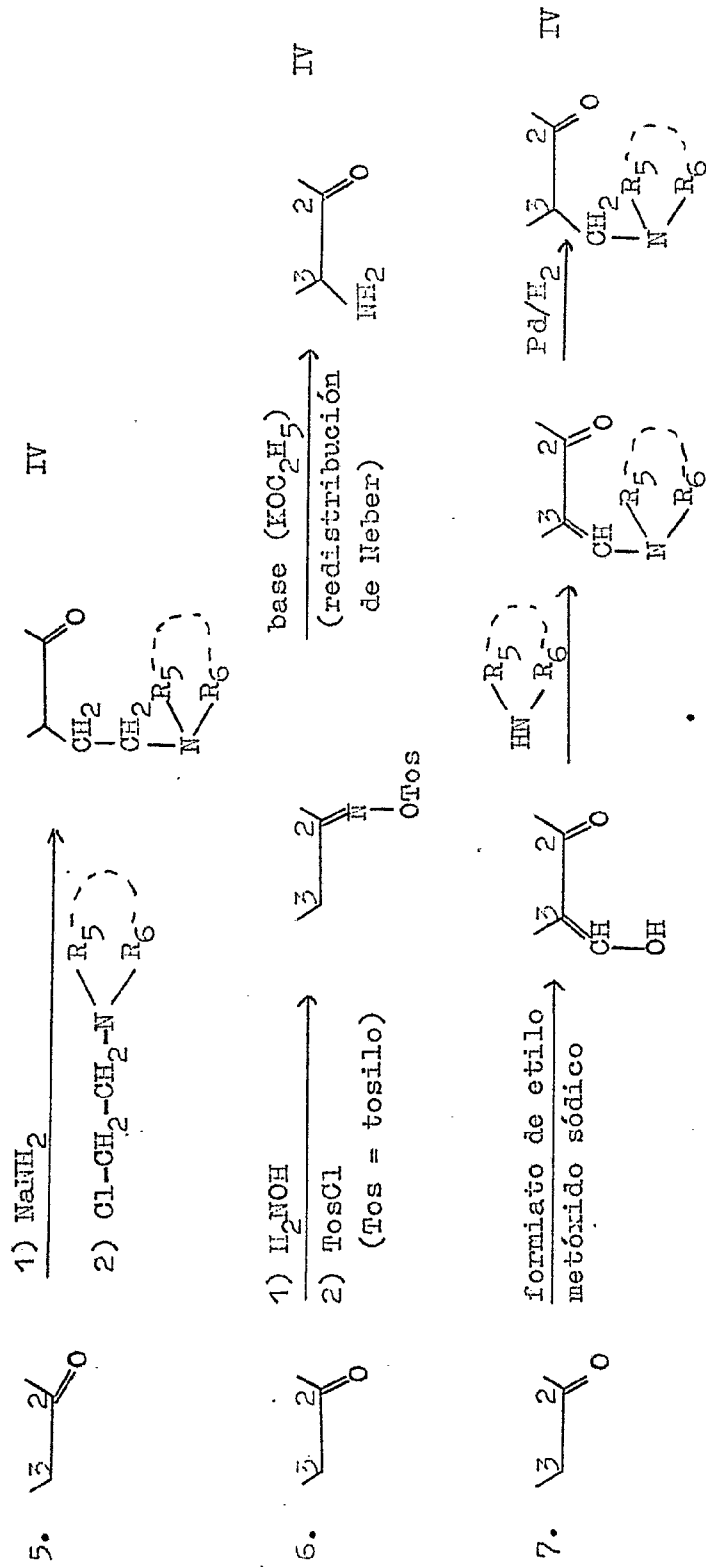
El compuesto IV requerido en la síntesis antes mencionada se puede preparar a partir del producto II de partida, de diversas formas. A título de ejemplo, un cierto número de esquemas de reacción, dados a continuación, ilustran la preparación de un compuesto IV partiendo de un compuesto II en el que el grupo ceto está en posición 2. Para compuestos II con el grupo ceto en posición 3 estas reacciones transcurren de forma idéntica.

13-5-74.

13-5-74.



13-5-74.



Estará claro que las etapas mencionadas en estos esquemas de reacción para preparar el producto IV de partida no necesitan ser efectuadas necesariamente en esa estricta secuencia para obtener el producto final según la fórmula I.

Así, la reducción de Wolff-Kishner (reducción de grupo ceto a $-\text{CH}_2$), a la que habría que someter el compuesto IV en el esquema 4 de reacción para obtener el producto final según la fórmula I, también puede ser efectuada en una etapa anterior, especialmente sobre el compuesto 2-ceto-3-oxima (esquema 4). Además, se puede hacer que la reducción del doble enlace (posición 3) en el esquema de reacción 1 ó 7 se efectúe en una etapa anterior o posterior de la síntesis a producto final I.

Estas y otras modificaciones obvias del esquema de reacción se consideran, sin ser reivindicadas aparte, como totalmente análogas a la vía reivindicada.

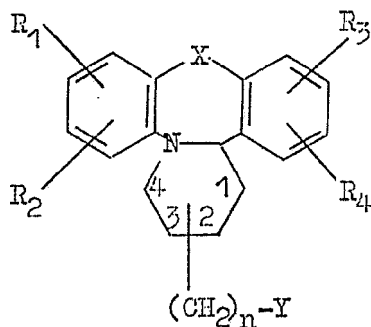
La conversión de un compuesto 2- o 3-ceto II a un compuesto según la fórmula I que tiene el grupo amino(alcohilo) en la misma posición que el grupo ceto del material II de partida se puede efectuar de diversas maneras. Todos estos métodos son métodos usuales, ya descritos para compuestos similares.

13-5-74.

El método que se puede usar generalmente en la preparación de los compuestos I de la invención consiste en la condensación de un compuesto de fórmula general V:

5

10

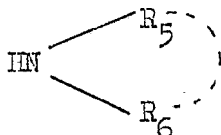


V

15

donde el grupo $-(CH_2)_n-Y$ está presente en posición 2 ó 3, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y X tienen los significados antes especificados, e Y representa un grupo eliminable adecuado, tal como halógeno o un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, con amoníaco o una amina según la fórmula general VI:

20



VI

o una sal de adición de ácido de la misma, donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos anteriormente.

25

Los grupos eliminables son grupos bien

13-5-74.

definidos, descritos en diversos manuales químicos.

Los grupos eliminables adecuados para esta reacción de condensación son, por ejemplo, un grupo tosiloxi, un grupo mesiloxi, un grupo p-bromofenil-sulfoniloxi, un átomo de cloro, bromo o yodo.

El compuesto V requerido para esta reacción de condensación se puede preparar a partir del material II de partida antes descrito, por reducción del grupo ceto a un grupo hidroxilo, por ejemplo por hidrogenación catalítica o con hidruros metálicos tales como LiAlH_4 , NaBH_4 o diborano, seguida por conversión de este grupo hidroxilo en el grupo eliminable deseado, de manera usual, por ejemplo por tosilación, mesilación, reacción con SOCl_2 , PCl_5 , PBr_3 , etc.

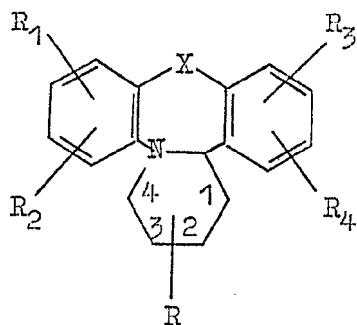
La extensión de la longitud de cadena de alcoholo (de $n = 0$ a $n = 1, 2$ ó 3) se puede efectuar de la manera usual, por ejemplo tratando un compuesto V en el que $n = 0$ con un cianuro, tal como cianuro potásico o sódico. El grupo ciano del compuesto así obtenido puede ser reducido al correspondiente grupo aminometilo, o ser hidrolizado al correspondiente grupo carboxilo. El compuesto aminometilo es tratado luego con ácido nítrico a baja temperatura (Piria), mientras que el compuesto de carboxilo se reduce. Ambas reacciones proporcionan el compuesto hidroximetilo con rendimientos bas

tante buenos. Finalmente, el compuesto hidroximetilo así obtenido se convierte en un compuesto en el que el grupo hidroxilo está reemplazado por un grupo de salida.

5 Repitiendo las etapas de reacción antes mencionadas, se obtiene una nueva extensión de la cadena de alcohol.

Los compuestos I en cuestión se pueden preparar además por reducción del grupo cianuro o azida de compuestos de fórmula general VII:

10



VII

15

20 donde R está presente en posición 2 ó 3, representando uno de los siguientes restos: $-(CH_2)_{n-1}-CN$ o $-(CH_2)_n-N_3$, y donde R₁, R₂, R₃, R₄, X y n tienen los significados antes indicados.

25

13-5-74.

La reducción se efectúa de la manera usual para esta clase de compuestos. El grupo cianuro se reduce preferiblemente mediante hidruros metálicos, especialmente hidruro de litio-aluminio, el grupo azida por un

hidruro metálico tal como LiAlH_4 o NaBH_4 , o por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como paladio, níquel Raney, etc.

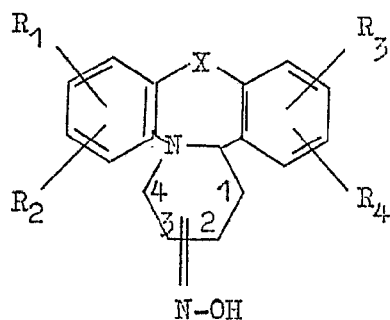
5 Los materiales de partida de fórmula VII requeridos para este método pueden ser preparados, por ejemplo, tratando un compuesto de fórmula V con cianuro sódico o azida sódica, o tratando un compuesto II con HCN, eliminando el grupo hidroxilo y reduciendo el doble enlace formado, posiblemente junto con $-\text{CN}$ o $-\text{N}_3$.

10 Un método simple y directo para preparar el compuesto I (con $n = 0$) consiste en la reacción del material II de partida con la amina según fórmula VI, en presencia de un agente reductor tal como ácido fórmico, hidruros metálicos tales LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_2$,
15 etc, o mediante hidrógeno, si se requiere en presencia de un catalizador tal como paladio, óxido de platino, paladio sobre carbón vegetal, níquel, etc.

20 Esta aminación con reducción es bien conocida en la química orgánica, y está descrita en cualquier manual químico.

Los compuestos de la invención (con $n = 0$) se pueden preparar además por reducción de un compuesto de fórmula general VIII:

13-5-74.



VIII

5

donde el grupo oxima está presente en la posición 2 ó 3, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados antes indicados.

10

Esta reducción se efectúa de la manera que es usual para la reducción de una oxima, por ejemplo con sodio o amalgama sódica en alcohol, por hidrogenación, preferiblemente en presencia de un catalizador metálico, o con hidruros metálicos tales como $LiAlH_4$.

15

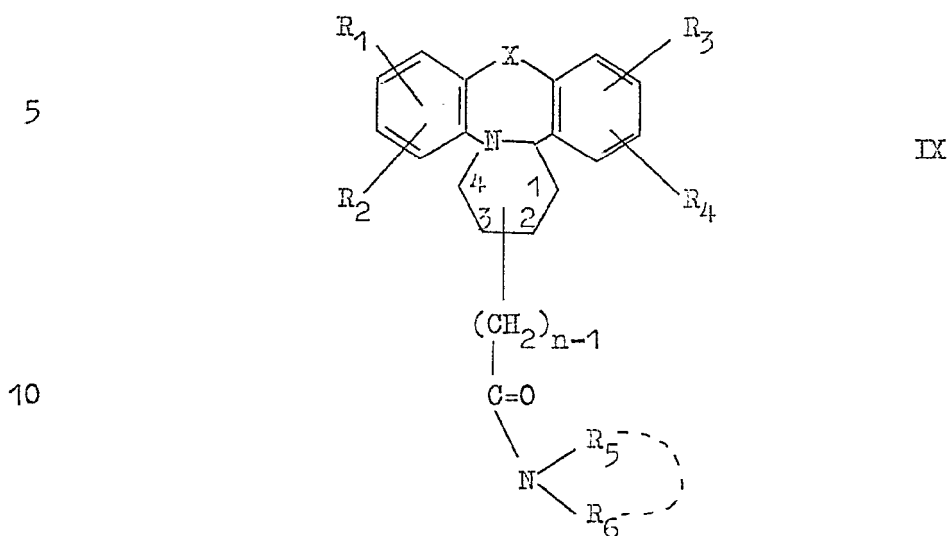
El compuesto VIII se prepara directamente a partir del compuesto ceto II correspondiente, tratando a este último con hidroxilamina de la manera usual, o indirectamente a partir del compuesto ceto II haciéndole reaccionar con nitrito de isoamilo/t-butóxido potásico, seguido por una reducción de Wolff-Kishner del grupo ceto (véase esquema de reacción 4 en la página 8).

20

25
13-5-74.

Un método muy conveniente para la prepara

ción de los compuestos I con $n \geq 1$ es la reducción de una amida de fórmula general IX:



15 donde la cadena secundaria de amida está presente en posición 2 ó 3, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X y n tienen los significados definidos anteriormente.

La reducción se efectúa de manera usual para la reducción de amidas, por ejemplo con hidruros metálicos, especialmente LiAlH_4 .

20 Los compuestos IX de partida para esta reducción se pueden preparar por hidrólisis del compuesto ciano de fórmula general VII, produciendo el correspondiente compuesto carboxílico, el cual compuesto se convierte en la correspondiente amida de manera usual, por

25 ejemplo por halogenación del grupo carboxilo que propor

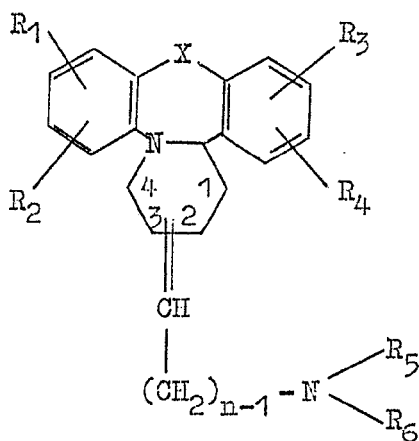
13-5-74.

ciona el haluro de ácido, seguida por hacer reaccionar el haluro de ácido con una amina de fórmula VI. Desde luego, la amida primaria de fórmula IX puede ser preparada directamente por hidrólisis parcial del compuesto ciano VII.

5

Finalmente, los presentes compuestos de la invención, de fórmula general I, se pueden preparar por reducción de un compuesto de fórmula general X:

10



X

15

donde la cadena secundaria de aminoalcoholideno está presente en posición 2 ó 3, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X y n tienen los significados anteriormente mencionados.

20

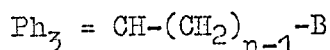
Esta reducción se efectúa de la manera usual, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio, paladio sobre carbón vege

25

13-5-74.

tal, níquel Raney, etc.

Los compuestos X de partida para esta reducción se pueden preparar muy fácilmente partiendo del compuesto ceto II, mediante reacción de Wittig con ayuda del reactivo:



donde n tiene el significado antes mencionado, Ph representa en general un arilo, en particular un grupo fenilo, y B representa un grupo amino ($-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{array}$) o un grupo que puede ser convertido en un grupo amino, tal como un grupo carboxilo, un grupo carbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo cianuro.

Un método muy simple para la preparación de un compuesto X con n = 2 consiste en la reacción del compuesto ceto II con acetonitrilo en presencia de, por ejemplo, metóxido sódico, seguida por reducción del grupo ciano en el compuesto así obtenido. Si es necesario, la reducción del grupo ciano y la reducción del doble enlace pueden tener lugar simultáneamente, por ejemplo por hidrogenación catalítica (níquel Raney) o con diborano.

El material II de partida contiene un carbono asimétrico, lo que significa que además del racemato II también se pueden usar como material de partida

los antípodas ópticos separados.

Convirtiendo el producto II de partida en la amina según la invención se introduce un segundo cen-
5 tro asimétrico. Este centro asimétrico conduce a com-
puestos en los que el sustituyente amino(alcohilo) en
posición 2 ó 3 de la molécula está en posición ecuato-
rial o axial, o a una mezcla de ambos tipos de compues-
tos.

En general, los métodos antes mencionados
10 en la preparación de compuestos I ($n = 0$) partiendo del
material II de partida tienen como resultado compuestos
en los que el sustituyente amino está sustancialmente
en posición ecuatorial. Solo en el caso de que se use
un grupo eliminable en uno de los métodos antes indica-
15 dos tiene lugar generalmente una inversión, de manera
que se obtiene la posición axial principalmente.

Una mezcla de compuestos I que tenga el
sustituyente amino(alcohilo) en posición ecuatorial y
axial puede ser separada muy fácilmente si se desea,
20 por ejemplo por cromatografía en columna, o en muchos
casos por simple cristalización como sal de HCl u otra
sal de adición de ácido.

Las sales farmacéuticamente aceptables de
los compuestos I según la invención son sales de adición
25 de ácido y compuestos de amonio cuaternario.

13-5-74.

Los nuevos compuestos según la invención pueden ser aislados de la mezcla de reacción en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, dependiendo de las condiciones en que se efectúe la reacción. Las sales de adición de ácido se pueden obtener también tratando la base libre con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos que se pueden usar en relación con esto son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico o ácido benzoico.

Los compuestos de amonio cuaternario, y en particular los compuestos de amonio cuaternario con alcohol inferior (1-4 C), se obtienen haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general I con un haluro de alcohol, por ejemplo yoduro de metilo o bromuro de metilo.

Se puede, como recurso natural, introducir o modificar sustituyentes en uno o ambos núcleos fenilo, incluso después de las reacciones de condensación antes descritas. Así, un grupo hidroxilo puede ser convertido en grupo alcoxi, un grupo amino en un grupo hidroxilo o halógeno, un grupo metoxi en un grupo hidroxilo

13-5-74.

riilo, etc.

Las aminas sin sustituir o monosustituídas de fórmula general I (R_5 y/o $R_6 = H$) pueden ser alcoholadas de la forma usual, por ejemplo por reacción con un haluro de alcoholo o aralcoholo. Sin embargo, para este fin es más común la acilación del átomo de nitrógeno en cuestión, por ejemplo con un cloruro o anhídrido de ácido, seguida por reducción del grupo carbonilo del derivado N-acilo así obtenido. Para la introducción de grupos metilo en el átomo de nitrógeno se prefiere el método según Escherweiler-Clarke (calentamiento con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico) o la reacción con formaldehído y cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

Por grupo alcoholo de 1-6 átomos de carbono se quiere decir un grupo alcoholo ramificado o no ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo y hexilo.

El grupo alcoholo de los restos alcoxi y alcoholitio tiene el mismo significado.

Un grupo aralcoholo mencionado en la definición de R_5 y R_6 es preferiblemente un grupo fenilalcoholo en el que el grupo alcoholo contiene 1-4 átomos de carbono, tal como bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fe

13-5-74.

nilisopropilo, fenilbutilo y fenilisobutilo.

El anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (definición de R₅ y R₆) puede ser saturado o insaturado, tal como un grupo pirrolino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo oxazolidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, etc.

Las aminas según la fórmula general VI que se pueden usar en las diversas reacciones de condensación para obtener los compuestos de la invención son, por ejemplo, amoníaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, isopropilamina, dibutilamina, t-butilamina, benzilamina, feniletilamina, fenilpropilamina, 2-fenil-1-metil-etilamina, pirrolina, pirrolidina, piperidina, oxazolidina, morfolina, piperazina, etc.

Como ya se ha indicado anteriormente, los compuestos I de la invención ejercen una actividad valiosa sobre el sistema nervioso central. Esta actividad sobre el sistema nervioso central se puede determinar por los resultados de diversos experimentos farmacológicos tales como el ensayo de antagonismo con reserpina, ensayo de inversión con reserpina, ensayo de agresión en ratón aislado, ensayo de ambulación, ensayo rotarod, ensayo de resistencia de prensión, ensayo de inhibición muricida, etc.

La sorprendente alta actividad de los com

13-5-74.

puestos I para antagonizar la hipotermia inducida por la reserpina (ensayo de antagonismo de reserpina) da fuertes indicaciones de que los presentes compuestos pueden ser usados como antidepresivos.

5 Los compuestos I pueden ser administrados tanto oral como parenteralmente, de preferencia en dosis diaria de 0,1 a 10 mg por kg de peso del cuerpo.

10 Mezclados con auxiliares adecuados, los presentes compuestos pueden ser comprimidos en unidades de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas o tabletas revestidas, o pueden ser elaborados en cápsulas. Con ayuda de líquidos adecuados los compuestos pueden ser aplicados como preparaciones de inyección, en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones.

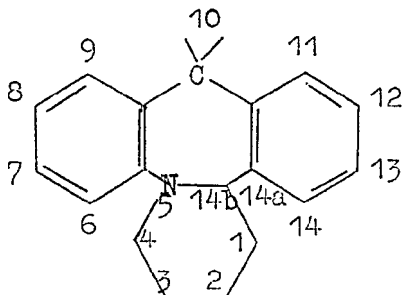
15 Preferiblemente se usan compuestos I en los que X representa un resto metileno ($-\text{CH}_2-$) o un resto >N -alcohilo, en particular un resto >N-CH_2 . Especialmente el último tipo de compuestos (X = >N -alcohilo) sobresale por una muy potente actividad antidepresiva.

20 Además, los compuestos I en los que n es 0 ó 1 han de ser preferidos sobre los compuestos I que tienen una cadena secundaria más larga (n = 2 ó 3).

25 En los Ejemplos se ha usado la siguiente nomenclatura:

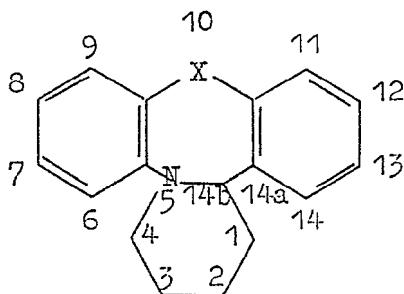
13-5-74.

5



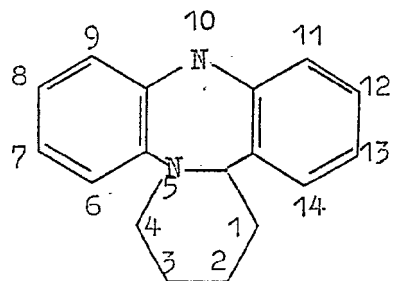
1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
piridino[1,2-a]-dibenzo-
[c,f]-azepina

10



X = O ó S
1,3,4,14b-tetrahidro-2H-pi-
ridino[1,2-d]-dibenzo[b,f]
(1,4)-oxazepina ó -tiaze-
pina

15



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

20

A título de ejemplo se presenta la prepara-
ción de diversos productos de partida. La preparación
de productos de partida análogos transcurre exactamente
de la misma manera.

25

13-5-74.

PRODUCTOS DE PARTIDA

1. Preparación de compuestos 2-ceto según la fórmula general II

5 A. 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-di
benzo[c,f]-azepina

A una solución de 100 g de morfantridina en 2,5
litros de benceno se añaden 100 ml de metilvinil-
cetona. Luego se trata a reflujo la mezcla. A la
solución hirviente se añaden gota a gota 50 ml de
10 una solución de HCl al 35,5 en etanol, tras lo cual
la solución se trata a reflujo durante otras 15
horas. Tras enfriamiento de la mezcla, la capa de
benceno es lavada con 500 ml de agua (3 veces) y
luego evaporada bajo vacío. El residuo se recris-
15 taliza con etanol.

De esta manera se obtiene: 44 g con un punto de
fusión de 140-142°C.

Rf en tolueno: acetato de etilo (9:1) = 0,80 sobre
SiO₂.

20 De la misma manera descrita en A se pre-
paran:

B. 2-ceto-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridi-
no[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina; punto de fusión
183-185°C.

25 C. 2-ceto-8-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino-
13.5.74.

- $\overline{1,2-a}$ -dibenzo/ $\overline{c,f}$ -azepina; punto de fusión 144-147°C.
- 5 D. 2-ceto-11,12-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-a}$ -dibenzo/ $\overline{c,f}$ -azepina (aceite).
Rf en tolueno-acetato de etilo (9:1) = 0,85 sobre SiO₂.
- E. 2-ceto-8-hidroxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-a}$ -dibenzo/ $\overline{c,f}$ -azepina (aceite).
Rf en tolueno = 0,60 sobre SiO₂.
- 10 F. 2-ceto-8-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-a}$ -dibenzo/ $\overline{c,f}$ -azepina (aceite).
Rf en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,78 sobre SiO₂.
- 15 G. 2-ceto-7-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-tiazepina (aceite).
Rf en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,75 sobre SiO₂.
- 20 H. 2-ceto-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-tiazepina (aceite).
Rf en tolueno:acetato de etilo (9:1) = 0,90 sobre SiO₂.
- 25 I. 2-ceto-13-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-tiazepina; punto de fusión 104-107°C.

13.5.74.

- K. 2-ceto-7-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-oxazepina; punto de fusión 105-107°C.
- 5 L. 2-ceto-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-oxazepina; punto de fusión 164-166°C.
- M. 2-ceto-7,11-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-oxazepina (aceite). Rf en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,70.
- 10 N. 2-ceto-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-diazepina; punto de fusión 176-178°C.
- P. 2-ceto-10-metil-13-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-diazepina; punto de fusión 127-128°C.
- 15 Q. 2-ceto-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/ $\overline{1,2-d}$ -dibenzo/ $\overline{b,f}$ (1,4)-oxazepina; punto de fusión 101 - 103°C.
2. Preparación de compuestos 3-ceto según la fórmula II
- 20 A. 3-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-a}$ -dibenzo/ $\overline{c,f}$ -azepina
- Se añaden 2,6 g de 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/ $\overline{1,2-a}$ -dibenzo/ $\overline{c,f}$ -azepina, bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3,9 g de potasio en butanol terciario. La mezcla se agi
- 25
13-5-74.

ta durante 10 horas mientras se añaden cada 2 ho-
ras 4 ml de nitrito de isoamilo (la cantidad to-
tal de nitrito de isoamilo es 20 ml).

Tras ello la mezcla se filtra y el precipitado
5 (compuesto 2-ceto-3-oxima) se lava con t-butanol
y éter. Luego se añade el producto a 17 ml de
dietilenglicol, tras lo cual se añaden 5 ml de
hidrato de hidrazina y 2 g de KOH, y la mezcla
obtenida se calienta a 160°C durante 4 horas.

10 La mezcla de reacción se vierte en agua, tras lo
cual se separa por filtración la oxima precipita-
da.

Rendimiento de la 3-oxima: 2,0 g. La oxima se
trata a reflujo en una mezcla de 20 ml de agua,
15 20 ml de etanol y 4 g de bisulfito sódico duran-
te 2,5 horas. Luego se separa el alcohol por des-
tilación y la solución restante se somete a extrac-
ción con éter. La capa etérea se evapora a seque-
dad.

20 Rendimiento del compuesto 3-ceto: 1,8 g (aceite).
Rf en tolueno:acetato de etilo (9:1) = 0,70.

De la misma manera se preparan:

B. 3-ceto-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridi-
no[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina

25 Rf en tolueno = 0,15 sobre SiO₂.

13-5-74.

- C. 3-ceto-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-tiazepina
Rf en tolueno:acetato de etilo (9:1) = 0,90.
- 5 D. 3-ceto-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino-
1,2-d-dibenzo/b,f-oxazepina
Rf en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,75.
- E. 3-ceto-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino-
1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-diazepina
Rf en tolueno:acetato de etilo (9:1) = 0,90
10 Rf en hexano:acetona (9:1) = 0,20.
3. 2-hidroxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-
-dibenzo/c,f-azepina
A una suspensión de 10 g de LiAlH_4 en 800 ml de éter
seco se añade una solución de 30 g de 2-ceto-1,2,3,
15 4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-aze
pina en 1 litro de mezcla de éter /THF (7:3). La
suspensión obtenida se calienta mientras se agita
durante 30 minutos.
Tras enfriar la mezcla se añaden cuidadosamente 40
20 ml de agua, para descomponer el exceso de LiAlH_4 ,
tras lo cual la solución se separa por filtración y
el filtrado se evapora y recristaliza. De esta mane
ra se obtienen: 25 g; punto de fusión 146-147°C
(ecuatorial).
25 Rf en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,25.

13.5.74.

4. 2-tosiloxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-
-dibenzo/c,f/-azepina

5 Se disuelven 4 g del compuesto 2-hidroxilo de 3 en 50 ml de piridina seca. Esta solución se enfría sobre hielo, y luego se añaden 5 g de cloruro de tosi lo con agitación.

10 Tras dejar reposar la solución durante 24 horas a temperatura ambiente, se vierte en 400 ml de agua. Tras ello la solución acuosa es sometida a extrac ción con éter, la capa etérea se lava con ácido clorhídrico 2N y luego con agua. Tras esto la capa etérea se seca y evapora a sequedad.

15 De esta manera se obtienen: 5 g; punto de fusión 130-132°C (ecuat.).

Rf en hexano:acetona (95:5) = 0,45 sobre SiC₂; en tolueno: 0,31.

5. 2-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-
-dibenzo/c,f/-azepina

20 Se disuelven 4,6 g del compuesto obtenido en 4 en 50 ml de sulfóxido de dimetilo, tras lo cual se añaden 2 g de NaCN micropulverizado. Se calienta la mezcla con agitación a 90°C durante 2 horas. Tras enfriar la mezcla es vertida en 300 ml de agua, produciendo un precipitado amarillo claro.

25 Este precipitado se seca.

13-5-74.

De esta manera se obtienen: 2,2 g; punto de fusión 184-186°C (axial.).

Rf en hexano:acetona (95:5) = 0,60 sobre SiO₂.

5 6. 2-azido-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-
-dibenzo/c,f/-azepina

A 4,5 g del compuesto obtenido en 4 se añade dime-
tilformamida (25 ml) y tras ella 1,5 g de azida só-
dica activada. La mezcla se trata a reflujo durante
5 horas, tras lo cual esta mezcla se vierte en agua
10 y se somete a extracción con éter, tras lo cual las
capas etéreas son secadas y evaporadas a sequedad.
El precipitado se usa inmediatamente para seguir
las conversiones.

15 Rf en hexano:acetona (9:1) = 0,65 sobre SiO₂ (posi-
ción axial).

7. 2-cianometiliden-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridi-
no/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina

20 Se mezcla 1 g de 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-he-
xahidro-piridino/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina con 1
ml de benceno, 0,5 ml de acetonitrilo y 0,5 g de
tamiz molecular (4 Å). Se añaden 50 mg de etóxido
sódico, y la mezcla se calienta durante 3 horas
(90-100°C). Tras enfriar la mezcla se separa el ta-
miz molecular por filtración, y se evapora el fil-
trado. El precipitado se recristaliza con etanol.

25 13-5-74.

De esta manera se obtienen: 200 mg; punto de fusión 215-217°C.

8. 2-carboxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina (axial.)

5 1,1 g del compuesto 2-ciano obtenido en 5 y 55 ml de solución concentrada de HCl se calientan en una ampolla herméticamente cerrada, durante 4 horas. El precipitado formado se separa por filtración y se seca.

10 Rendimiento: 8,6 g de la sal de HCl del compuesto del título; punto de fusión 260-263°C.

Disolviendo esta sal en NaOH 2N y tratando la solución alcalina con HCl 0,1N hasta neutralidad se produce un precipitado de la base libre, que es separado por filtración y secado. Rendimiento: 5,1 g; punto de fusión 207-209°C.

15

Rf en tolueno:etanol (8:2) = 0,55 sobre SiO₂.

Ejemplo I

20 Preparación de 2-amino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina

15 g de 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina se disuelven en 500 ml de etanol. A esta solución se añaden 5 g de hidroxilamina·HCl y 10 ml de piridina. La solución se calienta luego en un baño de vapor durante una hora, tras

25

13-5-74.

lo cual la solución se evapora a sequedad bajo vacío.
El precipitado se añade a éter y se lava con un ácido diluido. La capa etérea se lava con agua una vez más y tras ello se evapora a sequedad. Rendimiento del compuesto de 2-oxima correspondiente: 18 g (aceite).

Rf en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,45.

600 mg de esta oxima se disuelven en 30 ml de isopropanol, tras lo cual se añaden a la solución 2 g de sodio. La mezcla se calienta hasta que se haya disuelto todo el sodio. Tras enfriar la solución se vierte en 300 ml de agua y se somete a extracción con éter. La capa etérea se evapora a sequedad y el precipitado se recristaliza con etanol. Punto de fusión: 58-61°C (posición del grupo NH₂: ecuatorial). Punto de fusión del clorhidrato: 223-226°C (ecuatorial). Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,15.

Ejemplo II

De la misma manera descrita en el ejemplo I se preparan por reducción del correspondiente compuesto de 2- o 3-oxima:

2-amino-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (aceite); Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,10.

2-amino-8-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina;

25
13-5-74.

Rf en metanol:acetona (85:15) = 0,15 sobre SiO₂.

2-amino-13-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,12 sobre SiO₂.

5 2-amino-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina (aceite);

Rf en cloroformo:metanol (8:2) = 0,30

2-amino-7-cloro-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina (aceite).

10 2-amino-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-
-oxazepina;

Punto de fusión, sal de HCl: 230-235 (desc.).

2-amino-10-metil-13-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina (aceite);

15 Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,20 sobre SiO₂.

3-amino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-
-azepina;

Punto de fusión, sal de HCl: 220-225°C (desc.).

20 3-amino-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (aceite).

2-amino-7-hidroxi-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-
-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina (aceite).

Ejemplo III

Preparación de 2-metilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-
-dibenzo[c,f]-azepina

25

13-5-74.

1 g de 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-pi-
ridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina se disuelve en 100
ml de etanol, tras lo cual se añaden 10 ml de metilami-
na y 200 mg de paladio (10%) sobre carbón orgánico. Lue-
go se pasa hidrógeno a través de esta mezcla, hasta que
ya no se absorbe más hidrógeno.

Se filtra la mezcla y el filtrado se eva-
pora y recristaliza con etanol.
De esta manera se obtienen: 0,9 g (aceite).
Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,15 sobre SiO₂.
Punto de fusión como fumarato: 135-137°C (posición ecua-
torial).

Tomando en vez de metilamina uno de los
siguientes reactivos, concretamente etilamina, isopropila-
mina, morfolina o piperidina, se obtienen los compues-
tos siguientes:

2-etilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-di-
benzo[c,f]-azepina,
2-isopropilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino-
[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina,
2-morfolino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-di-
benzo[c,f]-azepina,
2-piperidino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-
dibenzo[c,f]-azepina.

25
13-5-74.

Ejemplo IV

2-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-
-dibenzo[c,f]-azepina

20 g de 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
5 -piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina se suspenden en
600 ml de etanol. A esta mezcla se añaden 25 ml de dime-
tilamina y 2 g de paladio (10%) sobre carbón orgánico.
Se hidrogena la mezcla hasta que ya no se absorbe más
hidrógeno. Tras esto, el catalizador se separa por filtra-
10 ción, se evapora el filtrado y se recristaliza el preci-
pitado con etanol.

De esta manera se obtienen: 16 g.

Punto de fusión base libre 88-89°C (ecuatorial), punto
de fusión sal de HCl 266-269°C (ecuatorial). Rf en meta-
15 nol:acetona (9:1) = 0,20 sobre SiO₂.

El tratamiento de la base libre con yodu-
ro de metilo produce el yodometilato; punto de fusión
202-205°C.

Si se hace reaccionar primero el compues-
20 to ceto con dimetilamina a baja temperatura, por ejem-
plo a 0°C, en presencia de un ácido de Lewis tal como
TiCl₄, AlCl₃, etc, la enamina formada como producto in-
termedio puede ser aislada y reducida luego.

Ejemplo V

25 De la misma manera descrita en el ejemplo
13-5-74.

- IV se preparan los compuestos siguientes, partiendo del correspondiente compuesto 2- o 3-ceto:
- 2-dimetilamino-3-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (aceite);
- 5 Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,20 sobre SiO₂ (ecuatorial).
- 2-dimetilamino-13-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina;
- Punto de fusión 141-143°C, punto de fusión de la sal maleato: 192-195°C (ecuatorial).
- 10 2-dimetilamino-8-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (aceite);
- Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,25 sobre SiO₂ (ecuatorial).
- 15 2-dimetilamino-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina (aceite);
- Rf en cloroformo:metanol (8:2) = 0,45 sobre SiO₂ (ec.).
- 2-dimetilamino-7-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina;
- 20 punto de fusión base libre 63-68°C (ecuatorial).
- 2-dimetilamino-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina;
- punto de fusión base libre 111-113°C (ec.).
- punto de fusión sal de HCl 263-265°C (ec.).
- 25 2-dimetilamino-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-
- 13-5-74.

-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina;

punto de fusión sal de HCl 260-265°C (ecuatorial).

2-dimetilamino-7,11-dimetil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (aceite);

5 Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,20 sobre SiO₂ (ecuatorial).

2-dimetilamino-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina;

punto de fusión sal de HCl 209-211°C (ecuatorial).

10 2-dimetilamino-10-metil-13-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina;

punto de fusión sal de HCl: 194-197°C (ecuatorial).

2-dimetilamino-10-metil-13-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina.

15 Ejemplo VI

3-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo[c,f]-piridino[1,2-a]-azepina

3,5 g de 3-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo[c,f]-piridino[1,2-a]-azepina se disuelven en

20 100 ml de etanol. A esta solución se añaden 4 ml de dimetilamina y 0,4 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal. La mezcla se hidrogena con agitación intensa. Tras haber sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y se evapora el

25 filtrado a sequedad mediante un evaporador de película.

13-5-74.

De esta manera se obtienen: 3,6 g del compuesto 3-dimetilamino. El tratamiento de este compuesto con una solución de HCl en alcohol da como resultado 2,8 g de la sal de HCl, punto de fusión 242-248°C (posición ecuatorial).

5

De la misma manera se preparan:

3-dimetilamino-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-oxazepina;

Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,20 (ecuatorial).

10

3-dimetilamino-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-tiazepina;

Rf en cloroformo:metanol (8:2) = 0,40 sobre SiO₂ (ec.).

3-dimetilamino-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo/c,f-piridino/1,2-a-azepina;

Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,20.

15

3-dimetilamino-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-diazepina (aceite);

Rf = 0,25 en metanol:acetona (8:2) (ecuatorial).

Ejemplo VII

20

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

A una suspensión de 10 g de LiAlH₄ en 400 ml de éter seco se añade una solución de 8 g de 2-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina (axial) en 300 ml de THF. Luego se trata la mezcla a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual

25

13-5-74.

se enfría mediante hielo. Tras ello se añaden cuidadosa-
mente a la mezcla 40 ml de agua, para hidrolizar el ex-
ceso de LiAlH_4 . El precipitado resultante se separa por
filtración, tras lo cual se evapora el filtrado.

5 De esta manera se obtienen: 8,0 g (aceite).

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,45 sobre SiO_2 .

Punto de fusión sal maleato: 172-174°C (posición axial).

Ejemplo VIII

10 3-aminometil-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino-
1,2-d7-dibenzo1,4-oxazepina

12 g de 3-ceto-11-metil-1,3,4,14b-tetrahi-
dro-2H-piridino1,2-d7-dibenzo1,4-oxazepina se hi-
drogenan con hidrógeno y paladio sobre carbón vegetal
en etanol. Tras haberse absorbido todo el hidrógeno se
15 separa el catalizador por filtración, tras lo cual se ob-
tiene el compuesto 3-hidroxilo por evaporación del di-
solvente. El producto se disuelve en 100 ml de piridina.
Mientras se enfría en agua de hielo y se agita seaña-
den a la solución 8 g de cloruro de mesilo. Se deja re-
20 posar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas,
y se vierte en agua tras ello.

La solución acuosa se somete a extracción
con éter. Los extractos etéreos son lavados con ácido
sulfúrico 2N y agua, y secados finalmente sobre sulfato
25 sódico seco.

13-5-74.

La solución etérea seca se evapora, y el residuo se disuelve en 100 ml de sulfóxido de dimetilo.

Se añaden a la solución 6 g de cianuro sódico (seco). Mientras se agita, la solución se calienta durante 3 horas a 100°C, seguido por vertido de la mezcla de reacción en agua. La extracción con benceno, lavado del extracto bencénico con agua, secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente producen 8,9 g del nitrilo crudo. El producto se purifica sobre gel de sílice mediante cromatografía. La reducción del nitrilo con LiAlH_4 en éter, de la manera que se ha indicado en el ejemplo VII, da finalmente como resultado 6,2 g de compuesto 3-aminometilo axial, en forma de aceite.

Ejemplo IX

Los siguientes compuestos se preparan a partir del correspondiente compuesto ciano, por reducción con LiAlH_4 de la manera que se ha indicado en el Ejemplo VII:

2-aminoetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-d]-dibenzo[c,f]-azepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,45 (axial), a partir del correspondiente compuesto 2-cianometilo (axial).

2-aminometil-13-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,35, a partir del corres

13-5-74.

pondiente compuesto 2-ciano (axial).

3-aminometil-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-diazepina, a partir del correspondiente compuesto 3-ciano axial.

5

Ejemplo X

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

Se introduce diborano gaseoso, obtenido a partir de 1,2 g de NaBH₄ y 5,2 ml de eterato de BF₃, en una solución de 200 mg de 2-cianometiliden-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina en 15 ml de THF (bajo atmósfera de nitrógeno).

Después se trata esa mezcla a reflujo durante 1 hora. Luego se descompone el exceso de B₂H₅ presente, añadiendo etanol, tras lo cual se evapora la solución.

El residuo se disuelve en 18 ml de una mezcla de HCl concentrado y agua (1:1), tras lo cual la solución se calienta durante algún tiempo. La capa acuosa ácida se recoge, se hace alcalina y luego se somete a extracción con éter. La evaporación del disolvente produce 0,85 g del compuesto del título, en forma de aceite.

25

Ejemplo XI

2-amino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-diben-

13-5-74.

zo/c,f-azepina

Se añaden 4 g de 2-azido-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina (axial) a una suspensión de 3 g de LiAlH₄ en éter seco. La mezcla obtenida se calienta durante 1 hora, y tras ello se enfría. Luego se añaden 12 ml de agua a la mezcla, gota a gota, con lo que se forma un precipitado inorgánico. El residuo inorgánico se elimina por filtración, tras lo cual el filtrado se evapora a sequedad.

De esta manera se obtienen: 3,5 g (aceite).
Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,28 (posición axial).

De la misma manera se preparan:

2-amino-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina (aceite) a partir del correspondiente compuesto 2-azido (ax.).

3-amino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina a partir del correspondiente compuesto 3-azido (ax.).

2-aminometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina a partir del correspondiente compuesto 2-azidometilo (axial); punto de fusión del maigto: 170-174°C (ax.).

2-aminometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/1,2-dibenzo/b,f(1,4)-oxazepina, a partir del correspondiente compuesto 2-azidometilo (axial).

13-5-74.

Ejemplo XIII

2-dimetilaminometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridin-
no/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina

5 4 g del compuesto de aminometilo obtenido en VII se disuelven en 100 ml de formiato de metilo. La solución se calienta durante 24 horas a 40°C. Tras ello el disolvente (formiato de metilo) se elimina por destilación bajo vacío.

10 De esta manera se obtienen 4,5 g de derivado formilamino aceitoso. Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,90.

15 4,5 g de este aceite, disueltos en 250 ml de tetrahidrofurano, se añaden a una suspensión de 5 g de hidruro de litio aluminio en 250 ml de éter seco. La suspensión se trata a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar la suspensión con hielo se añaden gota a gota 20 ml de agua, tras lo cual la mezcla obtenida se filtra. El filtrado se evapora a sequedad. De esta manera se obtienen: 4,3 g de compuesto 2-metilaminometilo axial.
20 Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,45.

25 El producto antes mencionado se trata con formiato de metilo, de la misma manera, una vez más (punto de fusión del compuesto N-formil-N-metilamino-metilo: 117-119°C), y tras ello se reduce. De esta manera se obtienen: 3,4 g.

13-5-74.

Punto de fusión (ax.): fumarato de 2-dimetilaminometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-dibenzo/c,f7-azepina: 174-176°C.

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,40 sobre SiO₂.

5

Ejemplo XIII

Separación de 2-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-dibenzo/c,f7-piridino/1,2-a7-azepina axial y ecuatorial

4,58 g de las aguas madres del ejemplo IV (mezcla de compuesto axial y ecuatorial) se disuelven en una mezcla de metanol:acetona (9:1). Esta solución es cromatografiada en una columna que contiene 4,5 kg de SiO₂. La columna se eluye con una mezcla de metanol:acetona (9:1).

10

Rf axial = 0,38 en metanol:acetona (9:1).

15

Rf ecuatorial = 0,16 en metanol:acetona (9:1).

Punto de fusión del compuesto axial como fumarato: 190-192°C.

Punto de fusión del compuesto ecuatorial como sal de HCl: 266-269°C.

20

Ejemplo XIV

2-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-dibenzo/c,f7-azepina

4 g de 2-tosiloxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-dibenzo/c,f7-azepina (ec.) se disuelven en 50 ml de sulfóxido de dimetilo. Tras ello se añaden

25

13-5-74.

a la solución 15 ml de dimetilamina. Esta solución se calienta ahora en una ampolla cerrada herméticamente, en un baño de vapor durante 2 horas. Tras enfriar la solución se vierte en 300 ml de agua, tras lo cual la mezcla se somete a extracción con 3x200 ml de éter. Las capas etéreas se lavan y luego se secan, tras lo cual el disolvente se evapora y el residuo se recristaliza. Rendimiento: 1,3 g.

Punto de fusión 84-87°C (forma axial); punto de fusión del fumarato 192-193°C.

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,45 sobre SiO₂.

Partiendo del correspondiente compuesto 2- o 3-tosiloxilo ecuatorial se preparan las siguientes sustancias con el grupo 2- o 3-aminoalcohilo en posición axial, de la manera indicada anteriormente:

2-dimetilamino-8-bromo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino- $\overline{1,2-a}$ -dibenzo- $\overline{c,f}$ -azepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,40.

2-morfolino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino- $\overline{1,2-a}$ -dibenzo- $\overline{c,f}$ -azepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,50.

2-pirrolidino-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino- $\overline{1,2-d}$ -dibenzo- $\overline{b,f}$ (1,4)-oxazepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,45.

2-amino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino- $\overline{1,2-a}$ -dibenzo- $\overline{c,f}$ -azepina (aceite);
13-5-74.

zo/c,f-azepina;

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,30 sobre SiO₂.

2-metilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-
-dibenzo/c,f-azepina, aceite;

5 Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,35 sobre SiO₂.

3-metilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-
-dibenzo/c,f-azepina (aceite);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,30 sobre SiO₂.

10 3-dimetilamino-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-
-2H-piridino/1,2-d/-dibenzo/b,f(1,4)-tiazepina (acei-
te);

Rf en cloroformo:metanol (8:2) = 0,45.

2-metilamino-10-metil-7-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahi-
dro-piridino/1,2-d/-dibenzo/b,f(1,4)-diazepina.

15 Partiendo de los correspondientes compues-
tos 2- o 3-mesiloxilo ecuatoriales se preparan las si-
guientes sustancias, de la manera indicada anteriormen-
te (véase también el ejemplo VIII para la preparación
de compuestos de mesiloxilo):

20 3-dimetilamino-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridi-
no/1,2-d/-dibenzo/b,f(1,4)-oxazepina (axial).

2-amino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-diben-
zo/c,f-azepina (axial);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,30 sobre SiO₂.

25 2-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a/-

13-5-74.

-dibenzo[c,f]-azepina (axial);

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,45 sobre SiO₂;

Punto de fusión 84-86°C.

5 Partiendo del correspondiente compuesto de 2-tosiloximetilo axial se obtienen los siguientes compuestos:

2-aminometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-
-dibenzo[c,f]-azepina;

punto de fusión del maleato: 170-175°C (axial).

10 2-dimetilaminometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina;

punto de fusión 172-175°C como fumarato (axial).

Ejemplo XV

15 2-dimetilamino-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina

20 10 g de 2-dimetilaminocarbonil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (ax.), obtenida a partir de la correspondiente 2-carboxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (ax.) (p.f. 207-209°C), se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano (THF). Esta solución se añade lentamente a una suspensión agitada de 15 g de LiAlH₄ en THF. La mezcla se trata a reflujo durante 2 horas y luego se enfría.

25

Ahora se añaden lentamente 60 ml de agua

13-5-74.

a la mezcla agitada, tras lo cual la mezcla acuosa se filtra para eliminar los sólidos inorgánicos. El filtrado se evapora bajo vacío, produciendo 9,8 g del residuo aceitoso. Se trata el residuo con ácido fumárico en alcohol, produciendo la sal de ácido fumárico del compuesto del título; punto de fusión 174-176°C (ax.).

De la misma manera se preparan los correspondientes derivados de dimetilamino-metilo, partiendo de:

10 2-carboxi-3-cloro-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino-
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (ax.); p.f. 211 -
214°C.

15 2-carboxi-7-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino-
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (ax.); p.f. 209 -
211°C.

2-carboxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-di-
benzo[c,f]-azepina (ec.); p.f. 293-295°C.

Ejemplo XVI

20 2-aminometil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino[1,2-a]-
-dibenzo[c,f]-azepina

3 g de 2-ciano-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
-piridino[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (ax.) se disuel-
ven en 27 ml de H₂SO₄ concentrado y 0,3 ml de agua. Se
calienta la solución en un baño de vapor de agua durante
25 aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se vierte
13-5-74.

luego en 500 ml de agua, tras lo cual la mezcla acuosa obtenida es sometida a extracción con éter.

Las capas etéreas se lavan con agua y se secan. El residuo de amida axial obtenido (p.f. 200 - 202°C) se convierte en el correspondiente derivado 2-amino-metilo axial, de la manera descrita en el Ejemplo XV. Punto de fusión del maleato: 172-174°C.

Ejemplo XVII

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

15 10,5 g de 2-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-
-piridino/1,2-a/-dibenzo/c,f/-azepina se disuelven en 1
litro de THF. La solución se enfría a 0°C. Mientras se
agita se añaden 30 g de tribromuro de feniltrimetilamo-
nio, y tras 20 min 250 ml de solución de NaHCO₃ (satura-
da).

20 La mezcla se somete a extracción con éter
y la capa etérea se lava, se seca y se evapora. El resi-
duo (aceite) se purifica mediante cromatografía. De es-
ta manera se obtienen 3 g de 3-bromuro cristalino; pun-
to de fusión 149-151°C. Esta sustancia se disuelve en
90 ml de DMSO (sulfóxido de dimetilo) al que se añaden
10 ml de dimetilamina. Después de dejar reposar la mez-
cla durante 2 días a temperatura ambiente, el exceso de
25 dimetilamina y el sulfóxido de dimetilo se eliminan me-
13-5-74.

dianete un evaporador de película rotatorio. El residuo se disuelve en agua.

5 La extracción de este líquido con éter, lavado del extracto etéreo con agua, secado del mismo sobre Na_2SO_4 y evaporación del disolvente dan como resultado 5,2 g de 3-dimetilamino-2-cetona cruda, que se cromatografía sobre óxido de aluminio.

10 De esta manera se obtienen 4,3 g de aceite. Una parte de este aceite cristaliza tras algún tiempo: p.f. 118 - 122°C. El aceite se disuelve en 25 ml de glicol, al que se añaden 5 g de KOH sólido y 6 ml de hidrato de hidrazina.

15 La mezcla se calienta a 150°C durante 12 horas y luego se vierte en 200 ml de agua. El derivado 3-dimetilamino se aísla por extracción de la mezcla con una mezcla de éter-benceno (1:1), lavado del extracto con agua, secado del mismo sobre Na_2SO_4 y evaporación del disolvente.

20 De esta manera se obtienen: 2,8 g (aceite). Punto de fusión como picrato: 161-164°C.

De la misma manera se preparan:

3-dimetilamino-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino- $\left[\begin{array}{c} \text{1,2-d} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -dibenzos- $\left[\begin{array}{c} \text{b,f} \\ \text{7} \end{array} \right]$ (1,4)-oxazepina;

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,15.

25 3-dimetilamino-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piri-

13-5-74.

dino/1,2-d7-dibenzo/5,6(1,4)-diazepina;

Rf en metanol:acetona (9:1) = 0,20.

3-morfolino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-di
benzo/3,4-f7-azepina;

5 Rf en metanol:acetona (8:2) = 0,40.

Ejemplo XVIII

De la misma manera que se indica en el
ejemplo XVII, un compuesto 3-ceto-2-amino (mezcla de
2-axial y 2-ecuatorial) es convertido mediante reduc-
10 ción de Wolff-Kishner en el correspondiente compuesto
2-amino (mezcla de 2-axial y 2-ecuatorial), seguido
por separación de ambos isómeros con ayuda de una co-
lumna de gel de sílice, como se describe en el ejem-
plo XIII.

15 De esta manera se preparan:

2-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-
-dibenzo/3,4-f7-azepina (2-ecuatorial);

punto de fusión de la sal de HCl: 268-270°C.

20 2-dimetilamino-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a7-
-dibenzo/3,4-f7-azepina (2-axial);

punto de fusión: 87-88°C.

2-dimetilamino-7-trifluorometil-1,3,4,14b-tetrahidro-
-2H-piridino/1,2-d7-dibenzo/5,6(1,4)-tiazepina (2-ecua-
torial), (aceite);

25 Rf = 0,45 en cloroformo:metanol (8:2).

13-5-74.

2-dimetilamino-11-metil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-oxazepina (2-ecuatorial);
punto de fusión: 113-114°C;

5 2-dimetilamino-10-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-diazepina (2-ecuatorial);
punto de fusión: 210-212°C como sal de HCl.

2-dimetilamino-10-metil-7-metoxi-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-d-dibenzo/b,f(1,4)-diazepina.

Ejemplo XIX

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

Una mezcla de 4 g de 3-ceto-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-piridino/1,2-a-dibenzo/c,f-azepina, 60 ml de etanol, 1,3 g de clorhidrato de dimetilamina, 0,5 g de paraformaldehído y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se calienta durante 6 horas, tras lo cual el alcohol se elimina por destilación. El residuo se recoge en agua y se hace fuertemente alcalino con hidróxido sódico 4N. La extracción con éter, lavado del extracto con agua y evaporación del éter producen 3,7 g de la 2-dimetilaminometil-3-cetona, que se somete a una reacción de Wolff-Kishner sin más purificación. Rendimiento: 2,9 g del compuesto 2-dimetilaminometilo. Tras purificación en una columna de gel de sílice, el producto se trata con una solución alcohólica de ácido fumárico

25
15-5-74.

co. El fumarato obtenido funde a 168-173°C.

Ejemplo XX

3-dietilaminometil-1,3,4,14b-tetrahidro-2H-piridino-
[1,2-d7]-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina

5 Una mezcla de 8,4 g del compuesto 2-ceto,
2,9 g de clorhidrato de dietilamina, 1 g de paraformal-
dehído y unas pocas gotas de ácido clorhídrico concen-
trado en 100 ml de etanol se trata a reflujo durante 5
10 horas. Luego se evapora lo más posible la mezcla de reac-
ción, tras lo cual se añaden al residuo 200 ml de agua.
La mezcla acuosa se hace alcalina con NaOH 2N. La extrac-
ción con éter y lavado, secado y evaporación de la mane-
ra usual producen 6,8 g de la 3-dietilaminometilcetona.

15 Esta cetona cruda se disuelve en una mez-
cla de 40 ml de dietilenglicol y 10 ml de sulfóxido de
dimetilo. Tras añadir 10 ml de hidrato de hidrazina y 4
g de KOH la mezcla se agita durante 0,5 horas y luego
se calienta a 120°C durante otra hora. Finalmente la
20 temperatura se eleva a 160°C durante 1 hora. Tras 3 ho-
ras de calentamiento a 160°C la mayor parte del hidrato
de hidrazina se evapora bajo vacío y el residuo se vier-
te en agua. La extracción con éter y lavado, secado y
evaporación del extracto etéreo dan como resultado 5,2
25 g del compuesto de 3-dietilaminometilo en forma de acei-
te viscoso. Este aceite se disuelve en una mezcla de me

13-5-74.

14 ABR. 1976

tanol:acetona (9:1) y se cromatografía sobre SiO_2 . Tras elución con el mismo disolvente el compuesto axial se obtiene en forma de un aceite. $R_f = 0,35$ sobre SiO_2 , seguido por el compuesto ecuatorial: $R_f = 0,18$ sobre SiO_2 .

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda, el 26 de Abril de 1973, bajo el Nº 73.05811, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

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

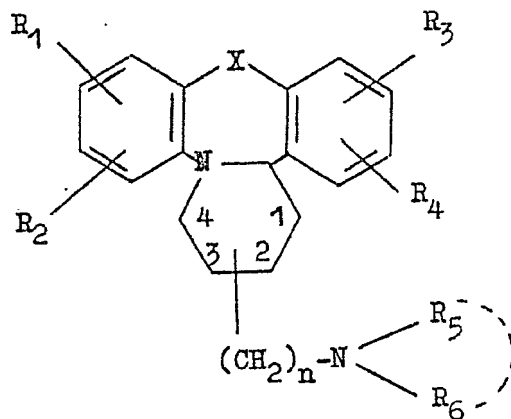
20

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de piperidina sustituidos con amino de acuerdo con la fórmula general I:

25

9-4-76

5

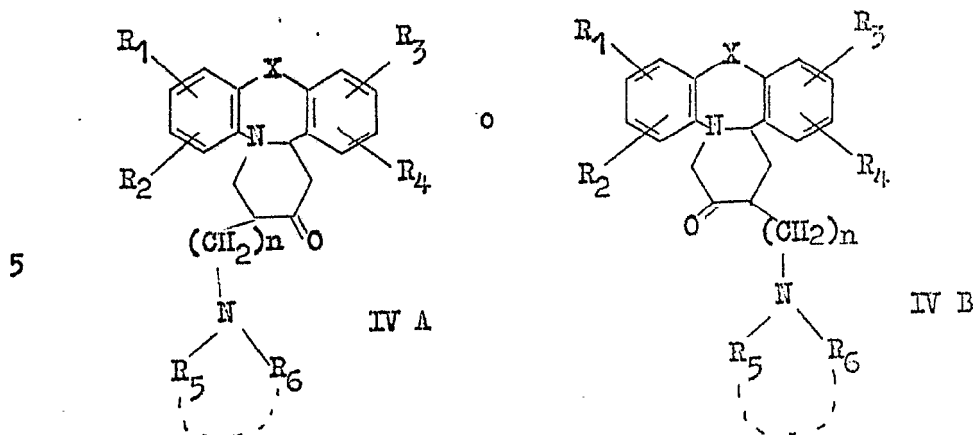


I

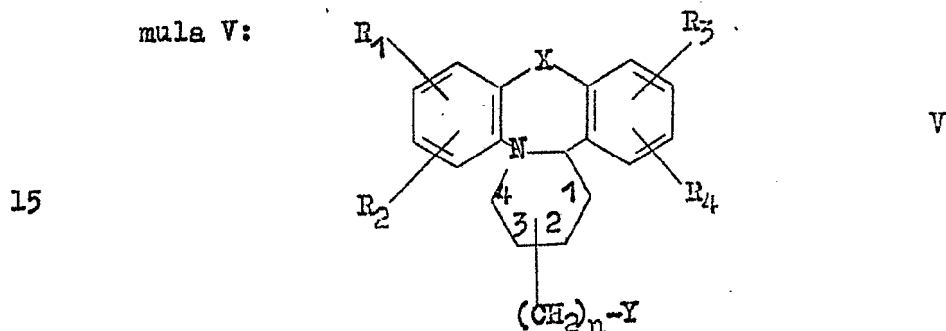
o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
 10 donde el grupo $-(CH_2)_n-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ está presente en po-
 ción 2 ó 3, y en donde: X representa oxígeno, azufre,
 el grupo $>NR_7$ ó el grupo $-CR_8R_9-$; R_1 , R_2 , R_3 y R_4 re-
 presentan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcohilo (1-6
 C), alcoxi (1-6 C), alcohiltio (1-6 C) ó trifluorometi-
 15 lo; R_5 y R_6 representan hidrógeno, alcohilo (1-6 C),
 aralcohilo (7-10 C), o $R_1 + R_2$ junto con el átomo de
 nitrógeno, representan un anillo heterocíclico de 5 ó 6
 miembros; R_7 representa hidrógeno o alcohilo (1-4 C);
 R_8 y R_9 representan hidrógeno o metilo; y n es el núme-
 20 ro 0, 1, 2 ó 3, caracterizado porque los compuestos se
 preparan por a) reducción del grupo ceto de un compues-
 to de las fórmulas IV A o IV B:

25

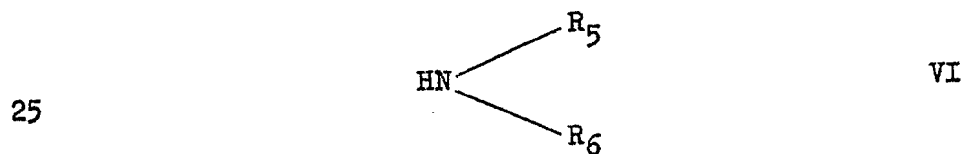
9-4-76



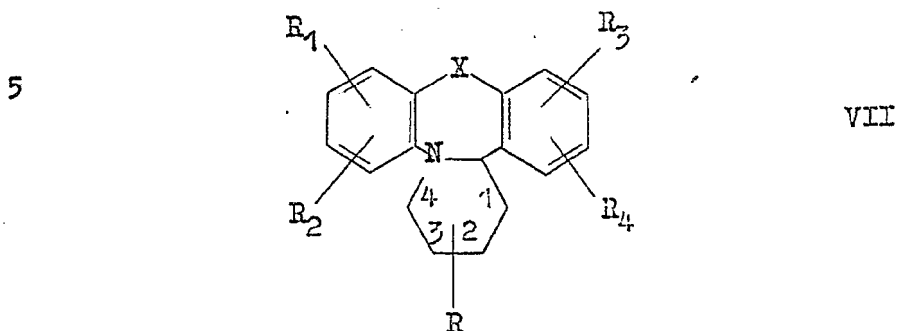
o una sal del mismo a un grupo metileno, donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , n y X tienen los significados antes mencionados, o b) condensación de un compuesto de la fórmula V:



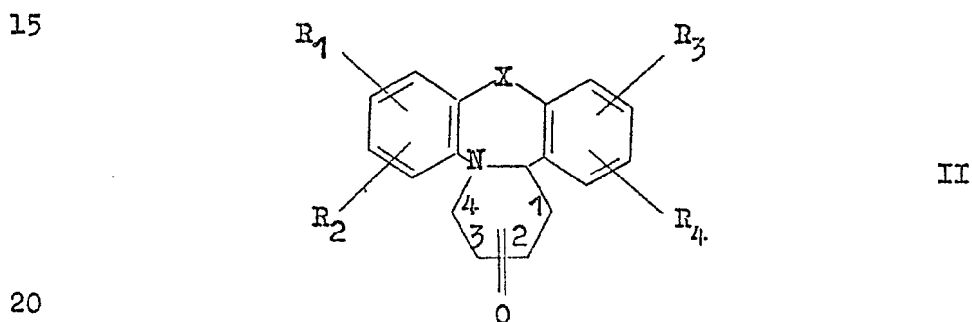
20 donde el grupo $-(CH_2)_n-Y$ está presente en posición 2 ó 3, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n y X tienen los significados antes especificados, e Y representa un grupo eliminable adecuado, tal como halógeno o un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, con una amina de la fórmula VI:



o una sal de la misma, donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos anteriormente, o c) reducción del grupo cianuro o azida de un compuesto de la fórmula VII:



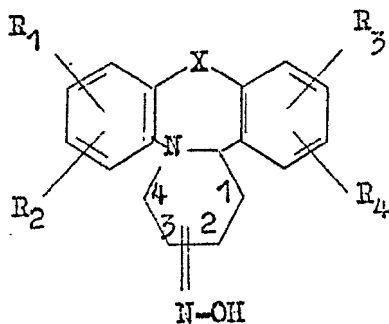
10 donde R está presente en posición 2 ó 3, representando uno de los siguientes restos: $-(CH_2)_{n-1}-CN$ o $-(CH_2)_n-N_3$, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X y n tienen los significados antes indicados, o d) reacción de un compuesto de la fórmula II:



25 donde el grupo ceto está presente en posición 2 o posición 3, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados antes mencionados, con una amina de la fórmula VI anterior o una sal de la misma, en presencia de un agente reductor, o e) reducción de una oxima de la fórmula

VIII:

5



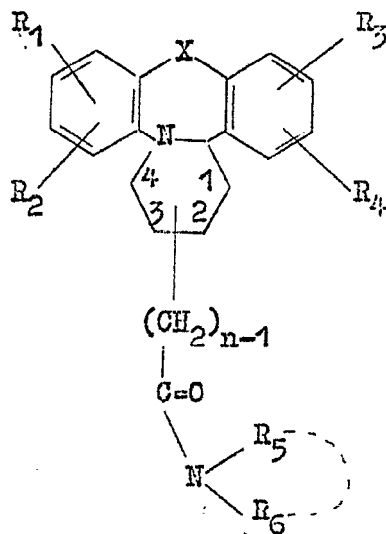
VIII

donde el grupo oxima está presente en la posición 2 ó 3, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados antes indicados, o f) reducción de una amida de la fórmula IX:

10

15

20

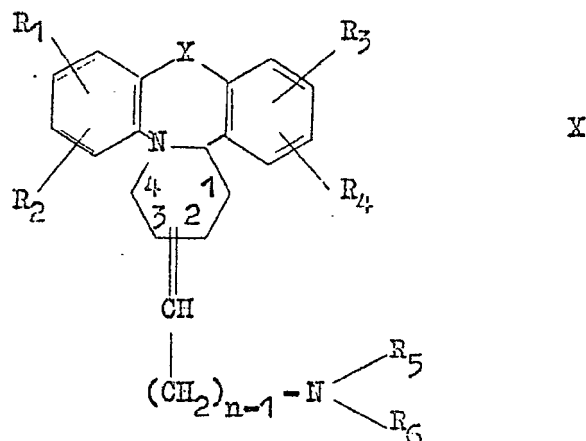


IX

donde la cadena secundaria de amida está presente en posición 2 ó 3, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X y n tienen los significados definidos anteriormente, o g) reducción del doble enlace de un compuesto de la fórmula

25

X:



5

10

15

donde la cadena secundaria de aminoalcoholideno está presente en posición 2 ó 3, y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X y n tienen los significados anteriormente mencionados, después de lo cual el compuesto así obtenido, dependiendo de la presencia o ausencia de uno o ambos de los sustituyentes R_5 o R_6 , puede ser (ar)alcoholado o des-(ar)alcoholado en el átomo de nitrógeno en la posición 2 de la molécula, y/o puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable y/o, si es posible, puede separarse y/o resolverse en los diastereoisómeros racémicos u ópticos separados.

20

2a.- Procedimiento de preparación de derivados de piperidina sustituidos con amino.

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

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

Madrid,
P.A.

14 ABR. 1976

Alberto de ~~las~~
Por Poder.

