



ESPAÑA

30 ENE. 1978  
CONCEDIDA

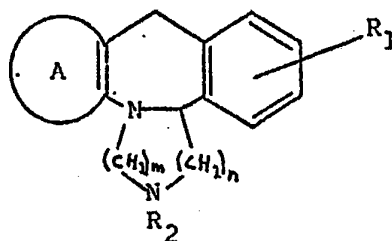
NUMERO 459348  
FECHA DE PRESENTACION 31. MAY 1977  
A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75/04075	5-4-75	Holanda
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD;AGIK	Nº 446.634
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS TETRACICLICOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
AKZO N.V.		(OA/7344-923) (Div)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
IJssellaan 82, Arnhem, Holanda.		
72 INVENTOR (ES)		
Willem Jacob VAN DER BURG.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DCN ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.005)

1 La invención aquí mencionada se refiere a nuevos  
compuestos tetracíclicos biológicamente activos, a métodos  
para preparar esos compuestos y a métodos para preparar for-  
mulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos co-  
5 mo componentes activos.

La invención se refiere en particular a los com-  
puestos de fórmula general I:



o una sal de los mismos, donde

15 A representa un anillo de piridina o un anillo de piridina  
sustituido con halógeno,

$R_1$  representa hidrógeno, alcoholo (1-6 C), alcoxi (1-6 C),  
alcohiltio (1-6 C), halógeno, OH, SH ó  $CF_3$ ,

20  $R_2$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior o aral-  
coholo, y

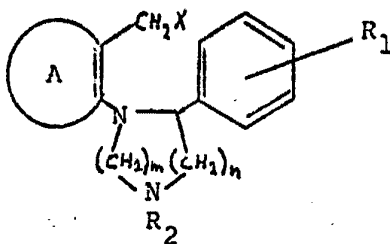
n y m pueden ser, cada uno, 1, 2 ó 3, con la salvedad de que  
la suma de m+n ha de ser 2, 3 ó 4.

Los compuestos de fórmula general I poseen valio-  
sas propiedades biológicas: poseen en particular actividad  
25 CNS y pronunciada actividad antihistamínica, pero tienen po-  
co o nada de actividad de antiserotonina.

Los compuestos según la invención se pueden pre-  
parar de una manera que es usual para tales compuestos.

30 El presente compuesto I se puede preparar, por  
ejemplo, por cierre en anillo de un compuesto con fórmula

1 general:



II

5  
10  
15  
o una sal del mismo, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n y m tienen los sig-  
nificados antes indicados, y X representa un grupo hidroxilo,  
un grupo hidroxilo esterificado o eterificado, o halóge-  
no (F, Cl, Br ó I). El grupo hidroxilo eterificado puede  
ser preferiblemente un grupo alcoholoxi inferior (1-6 C);  
el grupo hidroxilo esterificado es preferiblemente un grupo  
aciloxi alifático inferior, tal como un grupo acetoxi, o un  
grupo sulfoniloxi, tal como un grupo tosiloxi o mesiloxi.

20  
25  
Esta condensación se efectúa bajo condiciones  
fuertemente deshidratantes (X = OH) o deshidrohalogenantes  
(X = halógeno), preferiblemente a una temperatura elevada.  
Agentes deshidratantes o, según los casos, deshidrohaloge-  
nantes que se pueden añadir a la mezcla de reacción para  
este fin incluyen los ácidos tales como ácido sulfúrico,  
ácido clorhídrico concentrado, ácido pícrico, ácido trifluo-  
roacético, ácido fosfórico, ácido polifosfórico (APF), oxi-  
cloruro de fósforo, trióxido de fósforo, pentóxido de fósfo-  
ro y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloru-  
ro férrico, cloruro de cinc, cloruro de estaño, cloruro de  
titanio, trifluoruro de boro, pentacloruro de antimonio y  
tetracloruro de zirconio.

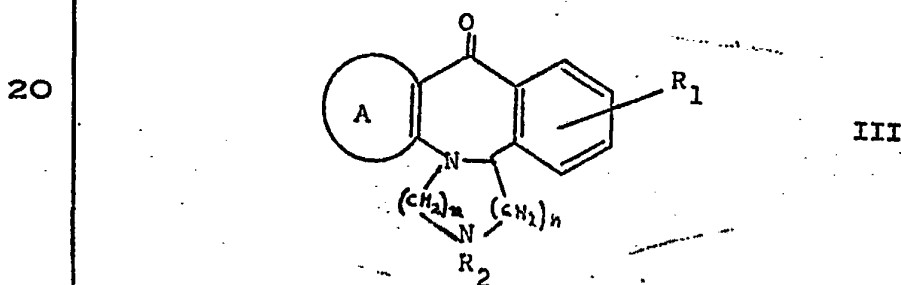
30  
Los agentes deshidratantes que se prefieren par-  
ticularmente son el ácido sulfúrico y los derivados de fós-

1 foro, tales como APF y oxiclورو de fósforo. Como agente  
deshidrohalogenante se hace preferiblemente uso de cloruro  
de aluminio. Este método se usa preferiblemente para prepa-  
rar compuestos en los que m y n no tienen ambos simultánea-  
5 mente el valor 1.

Los compuestos de fórmula general II son compues-  
tos nuevos, que se pueden preparar de una variedad de mane-  
ras.

El diagrama de procesos de la página 6 (hoja A)  
10 muestra una de las vías posibles para la preparación del  
material II de partida. Todas las etapas dadas se refieren  
a reacciones que son conocidas por sí mismas en la biblio-  
grafía.

Otro método de preparación que, en vista del sus-  
15 tancialmente análogo método de preparación de los materia-  
les de partida está relacionado en alguna medida, de hecho,  
con el método antes indicado, consiste en la reducción del  
grupo ceto de un compuesto de fórmula general III:



o una sal del mismo, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m y n son como se han  
25 definido antes.

La reducción del grupo ceto al correspondiente  
grupo metileno se consigue de manera usual para tales con-  
versiones, por ejemplo por una reducción de Wolff-Kishner,  
Huang-Minlon o Clemmensen. Sin embargo, también se pueden  
30 usar otros métodos tales como:

- 1 - reducir el grupo ceto a un grupo hidroxilo, p.ej. con un hidruro metálico complejo, seguido por eliminación del grupo hidroxilo de manera conocida, p.ej. convirtiendo el grupo hidroxilo en un éter adecuado tal como éter tetrazo
- 5 lílico, o en un éster adecuado tal como un éster derivado de un ácido sulfónico o fosfórico, o en halógeno, y escindiendo estos grupos por hidrogenolisis,
- convertir el grupo ceto en un di-alcohiltiocetal o alcohilentiocetal, seguido por hidrogenolisis.

10 Los compuestos III son también compuestos nuevos, y se preparan de una manera usual para tales compuestos. Haciendo un cambio simple en el esquema de reacción, tal como se muestra para los materiales de partida II, también se pueden preparar los compuestos III (véase diagrama de flujo

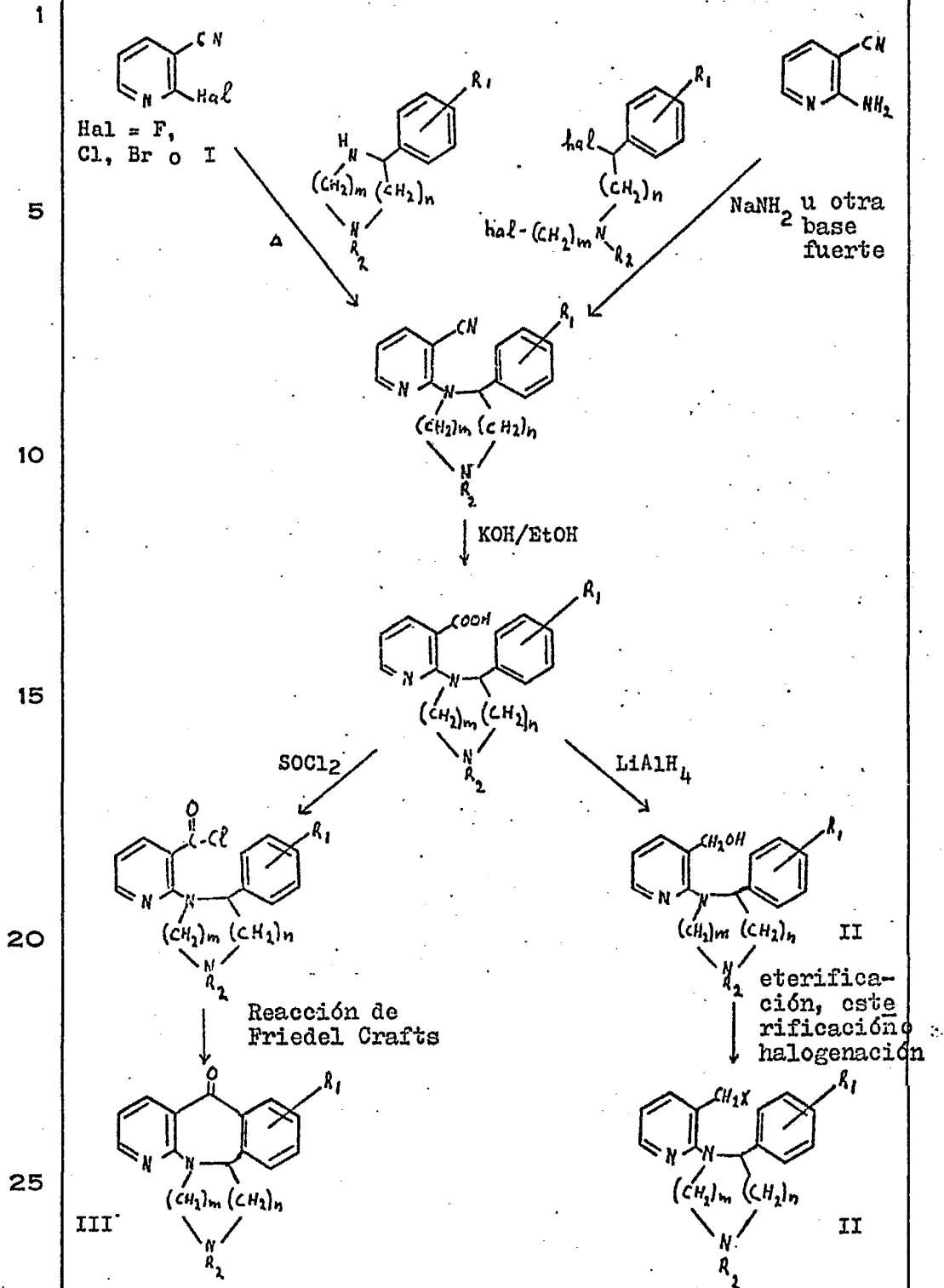
15 a continuación.

20

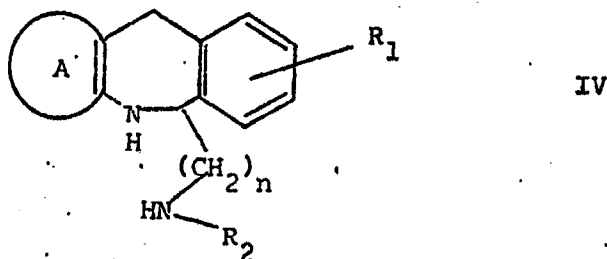
25

30

Diagrama de Procesos A; compuesto II y III

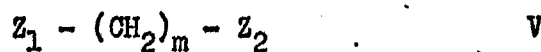


1 Un método completamente diferente, pero fácilmente  
 5 utilizable, para preparar los presentes compuestos consis-  
 te en el cierre en anillo de un compuesto de fórmula general  
 IV:



10 o una sal del mismo, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n poseen los signifi-  
 cados antes definidos.

15 El cierre en anillo para obtener el anillo hetero-  
 cíclico (anillo D) puede tener lugar de la manera descrita  
 en la bibliografía, dejando que el compuesto IV reaccione  
 con un agente de fórmula general V:

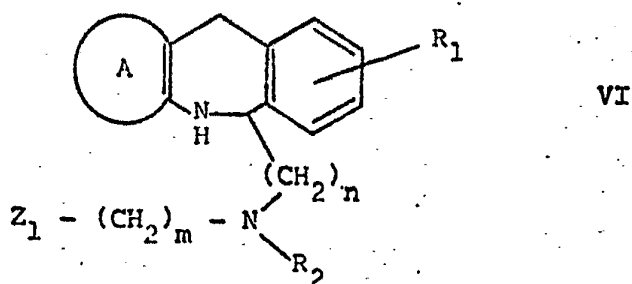


20 donde m tiene el significado antes definido, y Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> re-  
 presentan grupos similares o diferentes, elegidos de entre  
 halógeno, hidroxilo o un grupo hidroxilo eterificado o este-  
 rificado, tal como un grupo alcohiloxi inferior, un grupo  
 aciloxi alifático inferior o un grupo sulfoniloxi.

25 Son ejemplos de reactivo V que se pueden usar en  
 el método aquí mencionado el cloruro de metileno, bromuro  
 de metileno, bromuro de etileno, yoduro de etileno, cloruro  
 de etileno, 1-cloro-2-bromo-etano, cloruro de propileno, bro-  
 muro de propileno, metilendiol (= solución de formaldehido  
 30 en agua), 1-tosiloxi-3-bromo-propano, 1,3-dimesiloxi-propa-

1 no, etc.

Un método similar para preparar los compuestos semejantes consiste en un cierre en anillo de un compuesto de fórmula:

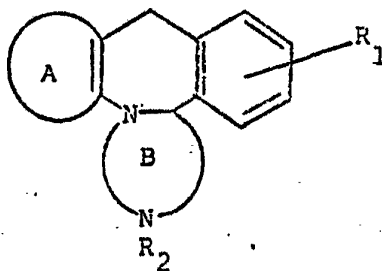


o una sal del mismo, donde  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A$ ,  $m$  y  $n$  tienen los significados antes definidos.

En general, este cierre en anillo se efectúa a una temperatura elevada, preferiblemente en presencia de un agente favorecedor del cierre en anillo. En el caso de que  $Z_1$  sea hidroxilo, el cierre en anillo se puede favorecer añadiendo un agente deshidratante, aquí definido antes. Si  $Z_1$  es halógeno, el cierre en anillo se efectúa preferiblemente añadiendo una base tal como piridina o trietilamina.

20 Los compuestos de partida de fórmula VI se pueden aislar de la reacción descrita en el método anterior usando un compuesto de fórmula IV y un reactivo V como productos de partida. Sin embargo, usualmente se pueden preparar más convenientemente de una manera indicada en el diagrama de procesos de la página 11.

25 Otro método para preparar los compuestos según la invención consiste en reducir uno o más grupos oxo o tio en un compuesto de fórmula general:



VII

o una sal del mismo, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> tienen los significados antes definidos, y B representa -de acuerdo con la definición de m y n de la fórmula I - un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros en el que al menos uno de los átomos de carbono adyacentes a uno de los nitrógenos está sustituido con un grupo oxo o tio.

La reducción de los compuestos antes descritos se consigue de manera usual para la reducción de un grupo amido o tioamido, con ayuda de un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio, diborano, o mediante hidrogenación catalítica, preferiblemente con níquel Raney. El diborano es el agente reductor preferido.

Los compuestos VII se pueden preparar de una manera análoga a la descrita en la bibliografía, por condensación de una diamina de fórmula general IV, o un compuesto semejante según la fórmula IV A, mencionada en el diagrama de procesos de la página 11 con reactivos tales como disulfuro de carbono (m = 1), fosgeno (m = 1), tiofosgeno (m = 1), urea (m = 1), un haloformiato de alcoholo (m = 1), un oxalato de dialcoholo (m = 2), un haluro de halo-tio-acetilo (m = 2), un halo-acetato de alcoholo (m = 2), ácido acrílico/POCl<sub>3</sub> (m = 3), un haluro de halopropionilo (m = 3), etc.

Partiendo de un compuesto de fórmula IV A también se pueden obtener compuestos de fórmula VII haciendo reaccionar IV A con un reactivo de fórmula V, especialmente

1 formaldehído (= metilendiol).

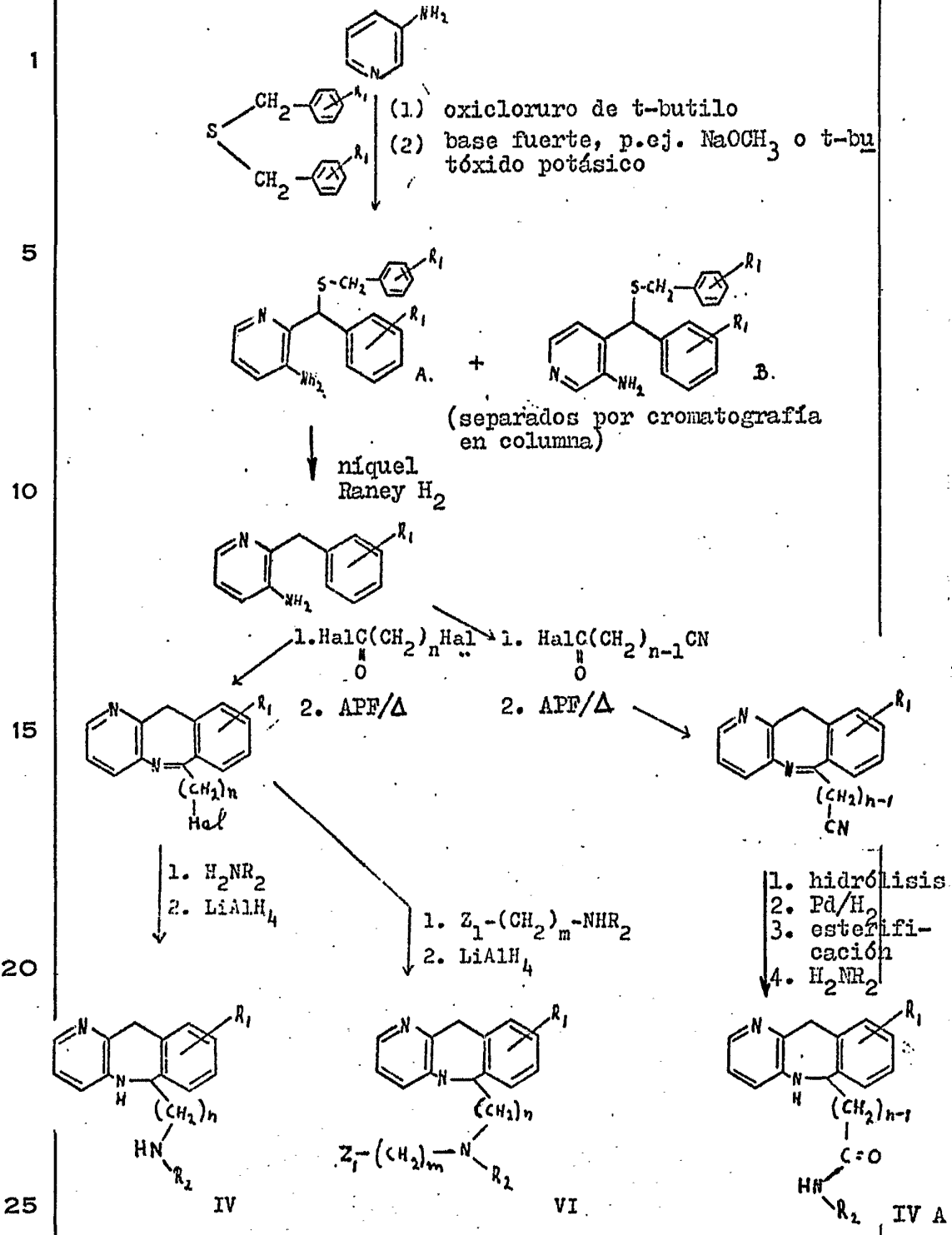
Los materiales de partida de las fórmulas generales IV, IV A y VI, necesarios en los últimos métodos de reacción mencionados, se preparan de una manera conocida para  
5 compuestos análogos. Un método para obtener esos compuestos se esquematiza en el diagrama de procesos de la página 11 .

Los compuestos I poseen un átomo de carbono asimétrico, como resultado de lo cual se pueden preparar también antípodas ópticos separados, además de una mezcla I racémica.  
10 Estos antípodas ópticos, que, exactamente igual que la mezcla I racémica, están incluidos en la invención, se pueden preparar por resolución de un producto I racémico final. Sin embargo, también se pueden preparar directamente partiendo de precursores ópticamente activos con fórmula II, III, IV,  
15 VI o VII, en vez del correspondiente material de partida racémico. Esta última síntesis indicada significa de hecho que la resolución de los racematos ha tenido lugar en una etapa más temprana de la síntesis total.

Por sales de los compuestos según la invención se  
20 entiende: las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y los compuestos I de amonio cuaternario.

Las sales de adición de ácido se obtienen por reacción de la base I libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido  
25 fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, etc.

Diagrama de Procesos B; compuestos IV, IV A y VI



1                    Los compuestos de amonio cuaternario farmacéutica-  
mente aceptables, en particular las sales de alcoholamonio  
(1-4 C), se preparan por reacción de la base libre I con,  
p. ej., un haluro de alcoholo tal como yoduro de metilo.

5                    Naturalmente, se puede introducir o cambiar el sus-  
tituyente  $R_1$  del anillo de benceno del compuesto I o intro-  
ducir un sustituyente halógeno en el anillo de piridina tras  
las reacciones antes indicadas, aunque se prefiere la presen-  
cia previa de estos sutituyentes en los materiales de parti-  
10                    da antes nombrados. Por ejemplo, se pueden preparar compues-  
tos I en los que  $R_1$  es alcoxi, por uno de los métodos indica-  
dos, y convertir luego el grupo alcoxi ( $R_1$ ) en un grupo hi-  
droxilo usando métodos conocidos. Una halogenación de un com-  
puesto I con, por ejemplo, bromo o cloro, proporciona prin-  
15                    cipalmente un compuesto I en el que el anillo de piridina  
ha sido sustituido por un átomo de halógeno.

                    Sin embargo, es más usual cambiar el sustituyente  
del átomo de nitrógeno ( $R_2$ ) de un compuesto I tras las reac-  
ciones antes indicadas. Por ejemplo, se puede (ar)alcoholar  
20                    la amina no sustituida ( $R_2 = H$ ) de la manera usual, dando  
como resultado un compuesto con  $R_2 = (ar)$ alcoholo. Esta (ar)  
alcoholación se puede conseguir directamente con, por ejem-  
plo, un haluro de alcoholo, o indirectamente por acilación  
con, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido, seguida  
25                    por reducción del grupo carbonilo del derivado de N-acilo  
así obtenido. Los métodos preferidos para la introducción  
de un sustituyente N-metilo ( $R_2 = CH_3$ ) son el método según  
Eschweilwe-Clarke, o la reacción de un compuesto I ( $R_2 = H$ )  
con formaldehido y cianoborohidruro sódico, por ejemplo en  
30                    acetonitrilo.

1 Un compuesto I en el que  $R_1$  es alcoholilo o aralcoholilo se puede convertir además en un compuesto I en el que  $R_2$  es H, por una de las maneras usuales descritas en la bibliografía, por ejemplo por reacción con un cloroformiato de alcoholilo tal como cloroformiato de etilo, o con bromuro de cianógeno, seguida por hidrólisis del producto obtenido de esta manera.

5 Dentro del contexto de la presente invención, se entiende que un grupo alcoholilo según se define bajo  $R_1$  y  $R_2$  es un grupo alcoholilo de cadena ramificada o recta, con 1 - 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo y hexilo.

10 Los grupos alcoholilo de los grupos alcoxi y alcoholitio, según se definen bajo  $R_1$  y  $R_2$ , tienen el mismo significado.

15 En la definición de  $R_2$  se quiere decir preferiblemente por grupo aralcoholilo un grupo fenilalcoholilo en el que el grupo alcoholilo contiene 1 - 4 átomos de carbono, tal como bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilisopropilo, fenilbutilo y fenilisobutilo.

20 Para la utilización de los compuestos I como compuestos biológicamente activos se concede preferencia a los compuestos I en los que  $n = 1$  y  $m = 2$  o  $3$ .

25

#### Ejemplo I

Preparación de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo [C]pirazino [I,2-a]pirido [3,2-f]azepina y sales

30

1. 1-(3-cianopiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina

1                   Se añaden 17,43 g (0,3 moles) de fluoruro potásico  
seco a una solución de 13,85 g (0,1 moles) de 2-cloro-nicoti-  
nonitrilo y 17,62 g (0,1 moles) de 1-metil-3-fenilpiperazina  
en 250 ml de DMF seca, y la suspensión se calienta a 140°C  
5                   bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Tras enfriar,  
la mezcla de reacción se vierte en 1.250 ml de agua.

                  La fase acuosa se somete cuatro veces a extracción  
con 300 ml de acetato de etilo, tras lo cual los extractos  
orgánicos reunidos se lavan con 100 ml de agua. Tras secar,  
10                  se evaporan los extractos en acetato de etilo. El aceite crudo  
se puede usar como tal para la etapa siguiente. Sin embargo,  
también se puede purificar el nitrilo obtenido, por cromato-  
grafía en columna sobre SiO<sub>2</sub>, con hexano-acetona (95:5). De  
esta forma se obtienen 21,9 g (79%) de 1-(3-cianopiridil-2)-  
15                -4-metil-2-fenilpiperazina pura; la sustancia cristaliza en  
éter de petróleo 40/60; punto de fusión 66,5-67,5°C.

R<sub>f</sub> en tolueno:etanol (6:4) = 0,74 (SiO<sub>2</sub>)

R<sub>f</sub> en tolueno:acetona (6:4) = 0,27 (SiO<sub>2</sub>).

## 2. 1-(3-carboxipiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina

20                Se disuelven 19,5 g (0,07 moles) de 1-(3-cianopiri-  
dil-2)-4-metil-fenilpiperazina en 390 ml de una solución sa-  
turada (25 g de KOH por 100 ml de etanol). La solución se ca-  
lienta con agitación a 100°C durante 24 horas.

                  Tras enfriar se añade agua (390 ml). El alcohol se  
25                evapora bajo vacío, y la solución turbia que queda se somete  
dos veces a extracción con 100 ml de cloruro de metileno. La  
fase acuosa residual se enfría y se ajusta el pH a 7 con  
HCl diluido (2N), tras lo cual se somete a extracción con  
cloroformo. Tras secar el extracto combinado en cloroformo,  
30                se reduce a pequeño volumen y se obtienen 16,2 g de 1-(3-

1 -carboxipiridil-2)-4-metil-2-fenilpiperazina, en forma de un aceite incoloro. La cristalización en etanol da una sustancia cristalina con un punto de fusión de 161-162°C.

$R_f$  en n-butanol:piridina:ácido acético:agua (4:0,75:0,25:1) = 0,31 sobre  $SiO_2$ .

3. 1-(3-hidroximetilpiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina

Se disuelven 20,4 g (0,07 moles) de 1-(3-carboxipiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina en 300 ml de THF seco, y se añaden gradualmente con agitación, durante un periodo de 1 hora, a una suspensión hirviendo de 20,4 g de  $LiAlH_4$  en 600 ml de THF seco, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hierve a reflujo durante otras 4 horas, tras lo cual se enfría en un baño de hielo y se descompone añadiendo cuidadosamente 81,6 ml de agua con agitación. La agitación se continúa durante algún tiempo a temperatura ambiente, tras lo cual se separan por filtración las sales inorgánicas. Se seca el filtrado y se elimina el disolvente por evaporación, dando un rendimiento de 18,39 g (93%) de 1-(3-hidroximetilpiridil-2)-2-fenil-4-metilpiperazina. La recristalización en éter da un producto cristalino (agujas blancas) de punto de fusión 124-126°C.

$R_f$  en butanol:piridina:ácido acético:agua (4:0,75:0,25:1) = 0,48 sobre  $SiO_2$ .

4. 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino [1,2-a]pirido[3,2-f]-azepina

Se añaden gota a gota 6,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, a temperatura ambiente, con agitación constante, a 3,25 g del alcohol obtenido en 3. Durante la adición se eleva la temperatura a aproximadamente 35°C. La totalidad se agita subsiguientemente durante otras 2 horas, hasta que se

1 obtiene una mezcla de reacción homogénea transparente. Se de-  
ja reposar esta durante unas pocas horas, tras lo cual se  
añaden 60 g de hielo y la mezcla se hace alcalina con amonia  
co concentrado (22 ml). Luego se somete la mezcla de reacción  
5 a extracción con cloroformo. Los extractos en cloroformo se  
reunen se secan y se concentran. El producto de reacción cru-  
do cristaliza cuando se añade éter, y el sólido obtenido se  
recristaliza en éter de petróleo 40-60. Rendimiento: 2,43 g;  
punto de fusión: 114-116°C.

10  $R_f$  en metanol: ácido acético (9:1) = 0,48 sobre  $SiO_2$ .

El tratamiento de la base libre así obtenida, con  
una solución alcohólica de HCl, da la sal de HCl de 2-metil-  
-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenzo/c/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-  
-f/azepina.

15 El tratamiento de la base libre con yoduro de meti-  
lo proporciona el correspondiente yodometilato.

#### EJEMPLO II

Los siguientes compuestos se preparan de una mane-  
20 ra correspondiente a la descrita en el ejemplo I:

a. Maleato de 1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenzo/c/pirazino/1,2-a/  
pirido/3,2-f/azepina; punto de fusión 187-190°C,  $R_f$  en buta-  
nol: ácido acético: agua(4:1:1) = 0,47 ( $SiO_2$ ).

b. Diclorhidrato de 12-cloro-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro  
25 benzo c/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina; punto de fusión  
281-184°C,

$R_f$  en tolueno: etanol (8:2) = 0,33 ( $SiO_2$ ).

Punto de fusión del maleato: 207-209°C

c. Diclorhidrato de 13-cloro-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro  
30 benzo/c/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina; punto de fusión

1 222-224°C,

$R_f$  en tolueno:etanol (8:2) = 0,44 ( $SiO_2$ ).

Punto de fusión de hemisuccinato: 158-160°C.

5 d. 2-metoyoduro de 12-cloro-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenzo/C/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina; punto de fusión 279-181°C.

e. 12-metoxi-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenceno/C/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina.

$R_f$  en tolueno:etanol (8:2) = 0,4 ( $SiO_2$ ).

10 f. 2,11-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenceno/C/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina

$R_f$  en tolueno:etanol (8:2) = 0,38 sobre  $SiO_2$ .

15 g. Clorhidrato de 2,13-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenceno/C/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina; punto de fusión 260-265°C (desc.)

$R_f$  en tolueno:etanol (8:2) = 0,41 ( $SiO_2$ ).

h. 13-hidroxi-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobenceno/C/pirazino/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina (aceite).

20

### EJEMPLO III

Preparación de 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benceno/C/1,4/diazepina/1,2-a/pirido/3,2-f/azepina

1.  $N^1$ -metil- $N^1$ -(ácido 3-propiónico)-2-feniletildiamina

25

Se disuelven 28,8 g de  $N^1$ -metil-2-feniletildiamina en 350 ml de tolueno. Se añaden a esa solución 13,3 ml de ácido acrílico, y la mezcla se calienta con agitación en un baño de aceite a 60°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se evapora bajo vacío y el residuo se

30

cristaliza en etanol. Rendimiento 33 g; punto de fusión

1 178-179°C.

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

2. 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-1-metil-3-fenil-5-oxo-(1,4)-diazepina

5 33 g de la diamina obtenida en 1 se suspenden en 900 ml de tolueno, y se añaden 70 ml de SOCl<sub>2</sub>, con agitación a la suspensión, que luego se calienta en un baño de aceite a 75°C durante 3 horas.

10 Tras enfriar, el precipitado se separa por filtración y se lava con tolueno. Luego se recristaliza este precipitado en etanol, tras lo cual se disuelve en la cantidad mínima necesaria de agua. La solución acuosa se hace alcalina con NaOH al 33%, tras lo cual se somete a extracción con éter. La capa etérea se evapora a sequedad bajo vacío. Rendimiento

15 25 g; punto de fusión 123-125°C.

R<sub>f</sub> en metanol:acetona (9:1) = 0,5.

3. 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-1-metil-3-fenil-(1,4)-diazepina

20 Se suspenden 16 g de hidruro de litio aluminio en 500 ml de éter seco. A esta suspensión se añade gota a gota una solución de 16 g del producto de 2, en 200 ml de tetrahidrofurano (THF) seco. Luego se trata la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas, tras lo cual se enfría en hielo y se añaden lentamente 64 ml de agua. El precipitado inorgánico blanco se separa por filtración y se lava con THF. El filtrado incoloro se evapora bajo vacío. Rendimiento 14,2 g de un aceite incoloro.

25

R<sub>f</sub> en metanol:acetona (9:1) = 0,1 sobre SiO<sub>2</sub>.

4. 1-(3-cianopiridil-2)-2-fenil-4-metil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-(1,4)-diazepina

30 7 g del derivado de diazepina preparado en 3 se

1 mezclan con 7 g de 2-fluoro-nicotinonitrilo, y se añaden a  
esa mezcla 4 g de carbonato sódico (anhidro). La totalidad  
se calienta luego en un baño de aceite a 140°C durante 4 ho-  
ras. Tras enfriar, la mezcla se somete a extracción con he-  
5 xano caliente, y los extractos se evaporan a sequedad. Ren-  
dimiento 8,2 g; punto de fusión 83-86°C.

5. 1-(3-carboxipiridil-2)-2-fenil-4-metil-2,3,4,5,6,7-hexahi-  
dro-1H-1,4-diazepina

6 g del nitrilo obtenido en 4 se suspenden en 100  
10 ml de etanol (96%). Luego se añaden 40 g de KOH a esa suspen-  
sión, y la mezcla de reacción se trata luego a reflujo duran-  
te 33 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluye  
con 300 ml de etanol y luego se ajusta el pH a 6 por adición  
de una solución de HCl al 30% en etanol. El precipitado orgá-  
15 nico se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo  
vacío. El residuo se recoge en cloruro de metileno, tras lo  
cual el cloruro de metileno se separa por destilación bajo  
vacío.

Rendimiento 3,6 g; punto de fusión 178-180°C.

20  $R_f$  en metanol: acetona (9:1) = 0,4

6. 1-(3-hidroximetilpiridil-2)-4-metil-2-fenil-2,3,4,5,6,7-  
hexahidro-1H-1,4-diazepina

Se suspenden 300 mg de hidruro de litio aluminio  
en 40 ml de éter seco. Luego se añade a esa suspensión una  
25 solución de 100 ml del ácido carboxílico de 5 en 40 ml de  
éter seco, y la totalidad se trata a reflujo durante 2 horas,  
tras lo cual se enfría en hielo y se añaden gota a gota 1,2  
ml de agua. El precipitado inorgánico se separa por filtra-  
ción y se lava con éter. El filtrado se evapora a sequedad  
30 bajo vacío.

1 Rendimiento 40 mg de un aceite;  $R_f$  en metanol:acetona (9:1)  
= 0,35 sobre  $SiO_2$ .

7. Monopirato de 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo  
[c][1,4]diazepina[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina

5 Se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado a  
40 mg del alcohol obtenido en 6, y la mezcla resultante se  
calienta en un baño de vapor de agua durante 10 minutos. Lue  
go se añaden 10 ml de agua helada (0°C), y la totalidad se  
somete a extracción con éter. La capa acuosa ácida se hace  
10 alcalina con NaOH 2N, y se somete a extracción con éter. El  
extracto etéreo se lava con agua y se elimina el disolvente  
bajo vacío, dando el compuesto del título como base libre  
(aceite).

$R_f$  en butanol:ácido acético:agua (4:1:1) = 0,43 sobre  $SiO_2$ .

15 El residuo aceitoso se toma en 0,5 ml de etanol,  
y luego se añade una solución de ácido pícrico en etanol a  
esa solución. El precipitado se separa por filtración y se  
lava con éter.

Rendimiento 20 mg; punto de fusión 205-208°C.

20

#### EJEMPLO IV

Preparación de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]ni-  
razino[1,2-a]pirido[3,4-f]azepina

25 1,8 g de 1-(3-hidroximetilpiridil-4)-2-fenil-4-me  
tilpiperazina, punto de fusión 127-129°C, preparada de una  
manera análoga a la descrita en el ejemplo I, se añaden en  
porciones a 3,6 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado,  
bajo nitrógeno, durante un periodo de aproximadamente 10 mi  
nutos. La mezcla se agita subsiguientemente durante aproxi-  
30 madamente 7 horas a temperatura ambiente, hasta que se ha ob

1 tenido una mezcla de reacción homogénea transparente.

Luego se añaden a la mezcla 25 g de hielo, tras lo cual se hace alcalina con amoniaco concentrado (aproximadamente 12 ml). La mezcla alcalina se somete luego a extrac-

5 ción con acetato de etilo, y el extracto en acetato de etilo así obtenido se seca y evapora a sequedad.

Rendimiento 1,68 g de un aceite incoloro.

$R_f$  en metanol:ácido.acético (9:1) = 0,42 sobre  $SiO_2$ .

El compuesto se trata con ácido pícrico en etanol,

10 mediante lo cual se obtiene un dipicrato cristalino. Punto de fusión 247-248°C. El tratamiento con ácido benzoico en etanol al 95% da la sal de ácido benzoico con 3 moléculas de agua de cristalización. Punto de fusión 87-89°C.

15

#### EJEMPLO V

Los siguientes compuestos se preparan de una manera correspondiente a la descrita en el ejemplo IV:

2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c] [1,4]diazepino [1,2-a]pirido [3,4-f]azepina,

20 2,13-dimetil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c] [1,4]diazepino [1,2-a]pirido [3,4-f]azepina,

2-propil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino [1,2-a]pirido [3,4-f]azepina.

25

#### EJEMPLO VI

Preparación de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino [1,2-a]pirido [3,4-f]azepina.

1. 2-metil-10-oxo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino [1,2-a]pirido [3,4-f]azepina.

30

3,7 g (0,01 moles) de diclorhidrato de 1-(3-carboxi

1 piridil-4)-4-metil-2-fenil-piperazina (punto de fusión 175-  
178°C) se convierten en la base libre por agitación con 0,57  
g de KOH en 100 ml de etanol. Tras agitar a temperatura am-  
biente durante 1 hora, la mezcla de reacción se evapora a  
5 sequedad y se añaden 30 ml de  $\text{SOCl}_2$  al sólido residual. La  
mezcla se trata a reflujo durante 4 horas, tras lo cual se  
evapora. Se añaden al residuo 50 ml de 1,2-dicloroetano, y  
la mezcla se agita durante un rato, tras lo cual se separa  
por filtración el componente insoluble. El filtrado se aña-  
10 de subsiguientemente, con agitación y bajo nitrógeno, a una  
suspensión de 7,5 g de cloruro de aluminio anhidro en 45 ml  
de disulfuro de carbono. La mezcla de reacción se hierve a  
reflujo durante 20 horas, tras lo cual se vierte en 100 ml  
de agua y se somete a extracción con cloruro de metileno. Se  
15 seca la fase orgánica y el disolvente se elimina por evapo-  
ración, dando 950 mg (34%) de 2-metil-10-oxo-1,2,3,4,10,14b-  
-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[3,4-f]azepina cru-  
da, en forma de un producto aceitoso.

$R_f$  en tolueno:etanol (8:2) = 0,8 sobre  $\text{SiO}_2$ .

20 2. 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-  
-a]pirido[3,4-f]azepina.

800 mg (0,00285 moles) de 2-metil-10-oxo-1,2,3,4,  
10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[3,4-f]aze-  
pina se añaden a una suspensión bien agitada consistente en  
25 4 ml de di-etilenglicol, 1 ml de SODM, 0,4 g de KOH y 1 ml  
de hidrato de hidrazina al 80%. La reacción es exotérmica;  
la temperatura de la mezcla de reacción se ajusta a 120°C y  
se mantiene allí durante 30 minutos. Durante este periodo  
se separa por destilación hidrazina/agua (0,8 ml), y luego  
30 la temperatura de reacción se eleva a 160°C durante 2 horas.

1 Subsiguientemente, la mezcla de reacción se enfría, se vierte  
 2 en agua y se somete a extracción con éter. Tras secar y  
 3 eliminar el disolvente por evaporación, se obtienen 685 mg  
 4 (90%) de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazi-  
 5 no[1,2-a]pirido[3,4-f]azepina en forma de un aceite amari-  
 6 llo claro.

7 El tratamiento de este aceite con ácido benzoico  
 8 en etanol (95%) da el benzoato cristalino, punto de fusión  
 9 86-89°C. La sustancia aún contiene 3 moléculas de agua de  
 10 cristalización.

#### EJEMPLO VII

Los siguientes compuestos se preparan de una ma-  
 nera correspondiente a la descrita en el ejemplo VI:

15 2,12-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-  
 16 a]pirido[3,4-f]azepina,  
 17 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c] [1,4]diazepi-  
 18 no[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina,  
 19 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c] [1,4]diazepi-  
 20 no[1,2-a]pirido[3,4-f]azepina,  
 21 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]  
 22 pirido[3,2-f]azepina,  
 23 12-metoxi-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazi-  
 24 no[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina.

#### EJEMPLO VIII

2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]  
pirido[2,3-f]azepina

1. Preparación de sulfuro de bencil- $\alpha$ -(3-aminopiridil-2)-  
 30 -bencilo y sulfuro de bencil- $\alpha$ -(3-aminopiridil-4)-bencilo

Se disuelven 9,41 g de 3-aminopiridina (0,1 moles) en 400 ml de cloruro de metileno, y la solución se enfría a  $-65^{\circ}\text{C}/-70^{\circ}\text{C}$ . Luego se añaden 10,86 g (0,1 moles) de hipoclorito de t-butilo en 10 ml de cloruro de metileno, durante un periodo de 15 minutos, y la mezcla se agita durante 25 minutos a esa temperatura, tras lo cual se añaden 21,5 g (0,1 moles) de sulfuro de dibencilo. La agitación continúa durante otros 40 minutos. Luego se añade a la mezcla, durante un periodo de 8 minutos, una solución recientemente preparada de 5,02 g de sodio en 75 ml de metanol. Subsiguientemente se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a  $-65^{\circ}\text{C}/-70^{\circ}\text{C}$ , tras lo cual se lleva hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche a  $40^{\circ}\text{C}$ , se añaden a la mezcla 500 ml de agua, se separa la capa orgánica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), y la fase acuosa se somete dos veces a extracción con cloruro de metileno. Tras secar se evaporan las fases orgánicas combinadas, dando un aceite marrón oscuro consistente predominantemente en dos componentes (véanse compuestos A y B en el diagrama de procesos de la página 11). El producto de reacción crudo se purifica en una columna de  $\text{SiO}_2$ . La primera fracción se eluye con tolueno/acetato de etilo (95/5); tras eliminar el disolvente de la fracción por evaporación, se obtienen 12,4 g (40%) de sulfuro de bencil- $\alpha$ -(3-amino-piridil-2)-bencilo (A), en forma de un líquido transparente. Una segunda fracción se eluye con tolueno/acetato de etilo (1/1); la evaporación de esta fracción da 6,3 g (21%) de sulfuro de bencil- $\alpha$ -(3-amino-piridil-4)-bencilo (B), en forma de un sólido de punto de fusión  $91-92^{\circ}\text{C}$ .  $R_f$  en tolueno:acetato de etilo (8:2) = 0,53 sobre  $\text{SiO}_2$  para el compuesto A, y 0,11 para el compuesto B.

## 1 2. Preparación de 2-bencil-3-aminopiridina

Se disuelven 10,2 g (0,033 moles) de sulfuro de bencil- $\alpha$ -(3-aminopiridil-2)-bencilo en 400 ml de etanol, y se añaden 80 g de níquel Raney activado, con agitación, a la  
5 solución resultante, tras lo cual la totalidad se agita 1 hora. Luego se separa el catalizador por filtración y se aclara con etanol. Las fases etanólicas se evaporan luego a sequedad, dando 4,78 g (80%) de 2-bencil-3-aminopiridina en forma de un sólido blanco. El producto se recristaliza en  
10 éter. Punto de fusión 84-86°C.

## 3. Preparación de 2-bencil-3-cloro-acetamidopiridina

Se añaden 3,4 ml de trietilamina a una solución de 4,5 g (0,025 moles) de 2-bencil-3-aminopiridina en 25 ml de benceno seco. Luego se añade a esa solución, a una temperatura de 5 - 10°C, con agitación, una solución de 2 ml de cloro  
15 ruro de cloroacetilo en 40 ml de benceno seco. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se forma un precipitado. Este precipitado se disuelve de nuevo por adición de 50 ml de agua y 50 ml de benceno a la mezcla. La  
20 fase orgánica se separa subsiguientemente, se seca y se evapora a sequedad. El residuo, un sólido blanco, se recristaliza en un poco de benceno, dando 5,78 g (92%) de 2-bencil-3-cloro-acetamidopiridina de punto de fusión 145-147°C.

25 4. Preparación de 6-clorometil-11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepina

5 g (0,0190 moles) de 2-bencil-3-cloro-acetamidopiridina, 12,5 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y 50 ml de POCl<sub>3</sub> se calientan con agitación enérgica en un baño de aceite a 120°C durante 24  
horas. Tras enfriar se añade cuidadosamente hielo a la mezcla de reacción, que luego se vierte en 500 ml de agua helada  
30

1 da, se hace alcalina, y se somete a extracción con cloruro  
de metileno. Tras secar se separa el disolvente de la fase  
orgánica por evaporación, dando 4,1 g de un aceite marrón  
claro, que se cromatografía en una columna de  $\text{SiO}_2$  con to-  
5 lueno/acetato de etilo como eluyente. De esta manera se ob-  
tienen 2,8 g (60%) de 6-clorometil-11H-benzo[e]pirido[3,2-  
-b]azepina, en forma de aceite transparente.

$R_f$  en tolueno:acetato de etilo (6:4) = 0,31 sobre  $\text{SiO}_2$ .

5. Preparación de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-11H-benzo  
10 [e]pirido[3,2-b]azepina

Se disuelven 2,43 g (0,01 moles) de 6-clorometil-  
11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepina en 25 ml de metilamina a  
-10°C. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura du-  
rante 3 horas, tras lo cual el exceso de metilamina se eli-  
15 mina por evaporación a temperatura ambiente. La 6-metilami-  
nometil-11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepina intermedia que queda  
se disuelve en 125 ml de éter seco, y se añade, con agi-  
tación y bajo nitrógeno, a una suspensión de 1,25 g de  
 $\text{LiAlH}_4$  en 70 ml de éter seco. La mezcla de reacción se agi-  
20 ta durante 2 horas a temperatura ambiente. El hidruro se  
destruye subsiguientemente por adición de 5 ml de agua, y  
las sales inorgánicas se separan por filtración. Luego se  
evapora el filtrado a sequedad, y una porción del residuo  
se recristaliza con  $\text{CHCl}_3$ /hexano. Punto de fusión 120-122°C.  
25 La disolución del residuo en etanol y adición de la solución  
resultante a una solución de ácido maleico (1,2 g) en eta-  
nol, da 2,63 g del maleato de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-  
-11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepina, punto de fusión 138-  
30 140°C.

6. Preparación de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina

2,4 g (0,01 moles) de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepina en 7 ml de tri-etilamina se añaden bajo nitrógeno a 100 ml de 1,2-dibromo-etano, precalentado a 100°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 100-105°C, tras lo cual se enfría a 20°C. Las sales insolubles se separan por filtración, y el filtrado se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. Rendimiento 2,5 g (aceite).

R<sub>f</sub> en butano:ácido acético:agua (4:1:1) = 0,20 SiO<sub>2</sub>.

Punto de fusión del maleato: 162-165°C (desc.).

#### EJEMPLO IX

2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[4,3-f]azepina

1. Preparación de 10-metilaminometil-10,11-dihidro-5H-benzo[e]pirido[3,4-b]azepina

El producto sulfuro de bencil- $\alpha$ -(3-aminopiridil-4)-bencilo (B) obtenido en el ejemplo VIII.1 se convierte en 10-metilaminometil-10,11-dihidro-5H-benzo[e]pirido[3,4-b]azepina, de manera correspondiente a la descrita en el Ejemplo VIII (2-5 inclusive).

2. Preparación de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[4,3-f]azepina

La diamina obtenida en I se convierte en el producto final antes indicado, con dibromoetano y trietilamina, de manera correspondiente a la descrita en el Ejemplo VIII 6.

## EJEMPLO X

1 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pi-  
rido[2,3-f]azepina

5 1. Preparación de 2-metil-3,4-dioxo-1,2,3,4,10,14b-hexahi-  
dro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina

Se suspenden 2,39 g (0,01 moles) de 6-metilamino  
metil-5,6-dihidro-11H-benzo[e]pirido[2,3-b]azepina en 2 ml  
de oxalato de dietilo. La mezcla de reacción se calienta sub-  
siguientemente a 120°C, y el etanol producido durante la  
10 reacción se elimina por destilación. Luego se eleva la tem-  
peratura a 140°C en 15 minutos. La masa cristalina obtenida  
se enfría a 50°C, se añaden 10 ml de tolueno, y la mezcla de  
reacción se agita durante otra hora a temperatura ambiente.  
La 2-metil-3,4-dioxo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pi-  
15 razino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina cristalina se separa por  
filtración.

Rendimiento 1,92 g (66%). Punto de fusión 211-217°C.

R<sub>f</sub> en cloruro de metileno:metanol (9:1) = 0,58 sobre SiO<sub>2</sub>.

2. 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]  
20 pirido[2,3-f]azepina

Se añaden cuidadosamente 1,46 g (0,005 moles) de  
2-metil-3,4-dioxo-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazi-  
no[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina a una suspensión de 0,4 g de  
LiAlH<sub>4</sub> en 25 ml de dioxano seco, bajo nitrógeno, a 25°C. La  
25 mezcla de reacción se hierve a reflujo durante 2 horas, tras  
lo cual se enfría a 15°C, se añaden luego 5 ml de agua, y  
las sales orgánicas se separan por filtración y se aclaran  
con dioxano. El filtrado se evapora a sequedad, dando un  
aceite amarillo. Punto de fusión de la sal maleato: 163-  
30 164°C (desc.).

EJEMPLO XI

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga a la descrita en el ejemplo X:

2-propil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo/c/pirazino/1,2-a/  
pirido/2,3-f/azepina,

2,12-dimetil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo/c/pirazino/1,2-a/  
pirido/2,3-f/azepina,

2-bencil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo/c/pirazino/1,2-a/  
pirido/2,3-f/azepina,

2-metil-12-cloro-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo/c/pirazino  
/1,2-a/pirido/4,3-f/azepina,

3-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo/c/1,4/diazepino  
/1,7-a/pirido/2,3-f/azepina.

EJEMPLO XII

2-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-benzo/c/imidazo/1,5-a/pi-  
rido/2,3-f/azepina

Se disuelven 4,78 g (0,02 moles) de 6-metilamino  
metil-5,6-dihidro-11H-benzo/e/pirido/2,3-b/azepina en 200  
ml de etanol, en una ampolla, y se añaden 75 ml de forma-  
lina (solución acuosa al 37%). La ampolla se suelda térmi-  
camente y se calienta durante 3 horas a 100°C, tras lo cual  
se enfría, se abre con cuidado y el contenido se vierte en  
500 ml de agua. Tras eliminar el etanol por evaporación, la  
fase acuosa se somete tres veces a extracción con éter, y  
los extractos etéreos se secan y evaporan a sequedad. El re-  
siduo pesa 4,53 g, y se purifica por cromatografía en una  
columna de SiO<sub>2</sub>, con tolueno/etanol (8:2) como eluyente. Es-  
to da 2,23 g (45%) de 2-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-ben-  
zo/c/imidazo/1,5-a/pirido/2,3-f/azepina, en forma de aceite

1 amarillo pálido transparente, que cristaliza tras algún tiempo.

Punto de fusión 127-129°C.

R<sub>f</sub> en tolueno:etanol (1:1) = 0,63 sobre SiO<sub>2</sub>.

5

#### EJEMPLO XIII

Los siguientes compuestos se preparan de manera correspondiente a la del Ejemplo XII:

10 2-metil-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pirido[4,3-f]azepina,

3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirimidino[1,6-a]pirido[4,3-f]azepina,

3-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirimidino[1,6-a]pirido[2,3-f]azepina,

15 4-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,3]diazepino[1,7-a]pirido[2,3-f]azepina.

#### EJEMPLO XIV

20 1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pirido[2,3-f]azepina

Se recogen 4,51 g (0,02 moles) de 6-aminometil-5,6-dihidro-11H-benzo[e]pirido[2,3-b]azepina en 35 ml de disulfuro de carbono. Se trata la mezcla a reflujo durante 45 horas, tras lo cual se elimina el disolvente por destilación y el residuo amarillo, 3,65 g de 3-tioxo-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pirido[2,3-f]azepina, se agita en una suspensión hirviente de 10 g de LiAlH<sub>4</sub> en 300 ml de éter seco, durante 3 horas. La mezcla de reacción se elabora de la manera descrita en el Ejemplo X 2, dando 30 2,8 g de un aceite amarillo claro.

1  $R_f$  en tolueno:etanol (1:1) = 0,45 sobre  $SiO_2$

EJEMPLO XV

5 2-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pirido[2,3-f]azepina

10 Se disuelven en 200 ml de cloroformo 24,3 g de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-11H-benzo[c]pirido[2,3-b]azepina y 18 g de tri-etilamina, y se añade gota a gota, con agitación, una solución de 20 g de fosgeno en 200 ml de cloroformo.

15 Luego se elimina la mitad del cloroformo bajo vacío, y el líquido que queda se trata a reflujo durante 1 hora. La pasta cristalina se transfiere a un embudo de separación, y se lava consecutivamente con agua, amoníaco 2N y finalmente con agua de nuevo. La solución, liberada de esa manera de sales y fosgeno, se evapora a sequedad bajo vacío. El compuesto 3-oxo crudo obtenido se disuelve en 400 ml de tetrahidrofurano, y se añade a una suspensión de 30 g de  $LiAlH_4$  en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se 20 hierve con agitación durante 15 horas, se enfría en un baño de hielo, y el hidruro residual se destruye finalmente con 120 ml de agua. Luego se separa por filtración el material inorgánico, y el filtrado se evapora a sequedad, dando 15,3 g de 2-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pirido[2,3-f]azepina, en forma de un aceite. 25  $R_f$  en tolueno:etanol (1:1) = 0,60 sobre  $SiO_2$ .

EJEMPLO XVI

30 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c]1,4-diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina

1 1. Preparación de 2-metil-5-oxo-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina

Se agitan 3,29 g (0,01 moles) de 6-metilaminometil-5,6-dihidro-11H-benzo[e]pirido[2,3-b]azepina con 0,8 ml (0,011 moles) de ácido acrílico, a 90°C durante 1 hora. A la misma temperatura se añaden 10 ml de oxiclورو de fósforo, y la mezcla se mantiene a 90°C durante otras 2 horas. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre 60 g de hielo, con agitación, tras lo cual se agita durante dos horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua hasta que los lavados sean neutros, tras lo cual se hierve con 20 ml de acetona, se separa por filtración, y se seca. Esto da 1,80 g (49%) de diclorhidrato de 2-metil-5-oxo-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina, que funde a 264-270°C con sublimación.

2. Preparación de 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina

Se añaden 1,46 g (0,05 moles) de 2-metil-5-oxo-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina a una suspensión de 1,5 g de  $\text{LiAlH}_4$  en 15 ml de dioxano seco, bajo nitrógeno, y la totalidad se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se elabora la mezcla de reacción de la manera descrita en el ejemplo X.2, dando 1,21 g (89%) de 2-metil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina, en forma de un aceite incoloro transparente.

De la misma manera se preparan:

2,14-dimetil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina,

1 2-metil-14-trifluorometil-1,2,3,4,5,15b-hexahidro-11H-benzo  
[c][1,4]diazepino[1,2-a]pirido[2,3-f]azepina.

EJEMPLO XVII

5 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[3,2-  
-f]azepina

1. Una solución de 5,3 g de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-  
-benzo[c]pirazino[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina en 35 ml de  
de benceno. La mezcla se hierve a reflujo durante 20 horas,  
10 tras lo cual se filtra y el filtrado se somete a extracción  
con ácido clorhídrico 2N. El extracto ácido así obtenido se  
hace luego alcalino con NaOH 2N, y la solución alcalina se  
somete a extracción con acetato de etilo. Los extractos en  
15 acetato de etilo se secan y se evaporan a sequedad, dando  
5 g del compuesto 2-carboxietílico (aceite).

R<sub>f</sub> en tolueno:etanol (8:2) = 0,43 sobre SiO<sub>2</sub>.

2. El compuesto obtenido en 1 se agita durante 20 horas con  
50 ml de HCl concentrado, en un baño de aceite, a 110°C. Lue  
20 go se enfría la solución y se hace alcalina con NaOH 4N,  
tras lo cual se somete a extracción con éter y los extrac-  
tos etéreos se lavan con agua, se secan y el disolvente se  
elimina por evaporación. El aceite residual se cromatogra-  
fia con metanol/acetona (9:1) en una columna de gel de síli-  
ce. El aceite purificado se trata luego con una solución de  
25 1,78 g de ácido maleico en 100 ml de acetona, dando como re-  
sultado la cristalización de la sal maleato del compuesto  
del título. Tras recristalización en etanol, se obtienen  
3,6 g de la sal maleato.

30 Punto de fusión 188-190°C.

1  $R_f$  en butanol:ácido acético:agua (4:1:1) = 0,47 sobre  $SiO_2$ .

#### EJEMPLO XVIII

5 8-bromo-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[ $\bar{c}$ ]pirazino  
[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina

A una solución de 5 g (0,0199 moles) de 2-metil-  
-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[ $\bar{c}$ ]pirazino[1,2-a]pirido  
[3,2-f]azepina en 100 ml de ácido acético glacial se aña-  
den 5 ml de  $Br_2$  en 10 ml de ácido acético, manteniendo la  
10 temperatura por debajo de 15°C. La mezcla de reacción se  
agita a esta temperatura durante 3 horas. La sal de HBr pre-  
cipitada se recoge y lava con ácido acético. Se suspende la  
sal en agua y se libera por adición de NaOH 2N. La fase  
acuosa se somete a extracción con acetato de etilo; las ca-  
15 pas orgánicas reunidas se secan y se evaporan, dando un  
aceite rojizo (6,84 g). El aceite se cristaliza en metanol  
y se recrystaliza en n-hexano, dando 3,3 g (50%) de 8-bro-  
mo-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-benzo[ $\bar{c}$ ]pirazino[1,2-  
-a]pirido[3,2-f]azepina, en forma de un sólido cristalino  
20 blanco. Punto de fusión 126-128°C.

$R_f$  en metanol:acetona (9:1) = 0,6 ( $SiO_2$ ).

#### EJEMPLO XIX

25 Resolución óptica de 2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-ben-  
zo[ $\bar{c}$ ]pirazino[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina

Se disuelven 10 g de dl-2-metil-1,2,3,4,10,14b-  
-hexahidro-benzo[ $\bar{c}$ ]pirazino[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina en  
150 ml de etanol (36%). Se añade con agitación una solución  
de 14,2 g (0,0378 moles) del ácido (-)0,0-dibenzoiltartáric-  
30 co en 100 ml de etanol, así como 250 ml de éter. La solu-

1 ción se agita a 20°C durante 60 horas. La sal blanca cristalina formada se separa por filtración. Punto de fusión 151-153°C;  $[\alpha]_D^{20} = -257^\circ$  (c = 0,1 en metanol). La base libre del antípoda levógiro crudo se obtiene por liberación de  
 5 la sal con amoniaco, extracción con éter, evaporación de la fase orgánica y cristalización en éter de petróleo 40/60. El mismo método antes descrito se repite con la base libre, dando finalmente 2,5 g (50%) de (-)2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidrobencoc/pirazino[1,2-a]pirido[3,2-f]azepina,  
 10 punto de fusión 86-88°C;  $[\alpha]_D^{20} = -512^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH; c = 0,1).

El correspondiente antípoda dextrógiro se obtiene de la misma manera, usando ácido (+)0,0-dibenzoiltartárico como agente de resolución.

(+)2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-bencoc/pirazino  
 15 [1,2-a]pirido[3,2-f]azepina. Punto de fusión 86-88°C;  $[\alpha]_D^{20} = +512^\circ$  (c = 0,1; metanol).

20

#### REIVINDICACIONES

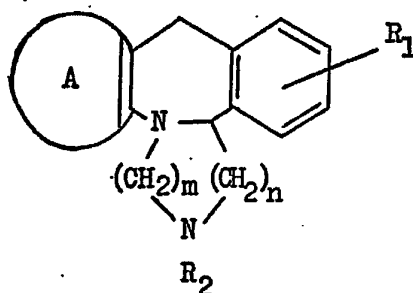
25

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:

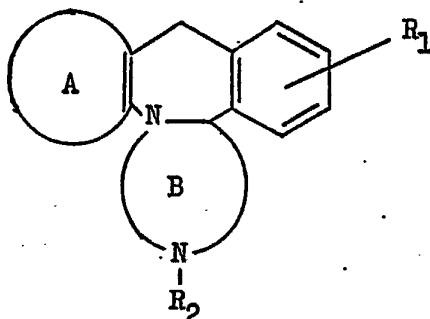
30

1ª.- Procedimiento para preparar compuestos te-

1 traciclicos de fórmula:



10 o una sal de los mismos, donde A representa un anillo de piridina o un anillo de piridina sustituido con halógeno,  $R_1$  representa hidrógeno, alcoholo (1-6 C), alcoxi (1-6 C), alcoholitio (1-6 C), halógeno, hidroxilo, mercapto o trifluorometilo,  $R_2$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo o aralcoholo inferior, y n y m representan los valores 1, 15 2 ó 3, con la salvedad de que la suma  $n + m$  ha de ser 2, 3 ó 4, caracterizado porque estos compuestos se preparan por reducción de uno o más grupos oxo o tio de un compuesto de fórmula VII.



VII

25 o una sal del mismo, en donde A,  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados asignados anteriormente y B representa, de acuerdo con las definiciones de m y n dadas anteriormente, un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros, en el que al menos uno de los átomos de carbono adyacentes a uno

30

1 de los átomos de nitrógeno está sustituido con un grupo oxo  
o tio, después de lo cual una amina secundaria obtenida  
( $R_2 = H$ ) se puede (ar)alcoholar o una amina terciaria obte  
nida ( $R_2 \neq H$ ) se puede des(ar)alcoholar, y/o un posible sus  
5 tituyente alcoxi en el anillo de fenilo ( $R_1 = \text{alcoxi}$ ) se  
puede hidrolizar a un grupo hidroxilo, y/o el compuesto ob  
tenido se puede convertir en una sal, y/o se puede resolver  
en los antipodas ópticos separados.

10 2ª.- Procedimiento para preparar compuestos te-  
tracíclicos.

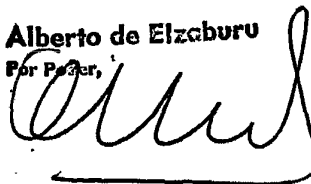
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 31.MAY.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,

20

25

30

EBL. -