

251245



251245

PATENTE DE INVENCION
CIBA. Case SU 197/1-4.
=====

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS PRODUCTOS
INDENICOS".

Solicitante: CIBA, Societé Anonyme, entidad suiza, domiciliada en
Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es la obtención de 2-(amino terc.-alquilo bajo)-3(piridilo-alquilo bajo)-indenos, especialmente de 2-(amino terc.-alquilo bajo)-3- \sphericalangle (2-piridilo)-alquilobajo \sphericalangle -indenos, sus sales de adición de ácido, N-óxidos y compuestos amónicos cuaternarios.

El resto piridílico es un resto piridilo-(2)-, piridilo-(3) ó piridilo-(4). Este puede estar sustituido, por ejemplo, por restos de alquilo bajo, tal como metilo ó etilo, además, por grupos alcoxi bajo, tales como metoxi,



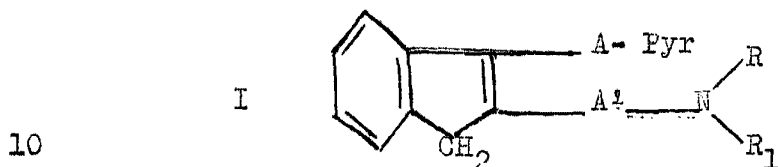
etoxi ó por átomos de halógeno, por ejemplo cloro ó bro-
mo; preferentemente estará sin sustituir. El grupo de al-
quilo bajo, que une el anillo piridínico con el núcleo
indénico, muestra 1 - 7 átomos de carbono, preferentemen-
5 te contiene éste 1 - 3 átomos de carbono, tal como, por
ejemplo, metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1-metilo-
1,2-etileno, 1,1-propileno. El grupo de alquileo bajo
que une el grupo de amíno terc. con el núcleo indénico
contiene asimismo 1 - 7 átomos de carbono, preferente-
10 mente muestra éste 2 - 3 átomos de carbono en cadena rec-
ta entre el núcleo indénico y el aminonitrógeno, tal co-
mo por ejemplo, 1,2-etileno, 1-metilo-1,2etileno, 2-me-
tilo-1,2-etileno, 1,3-propileno. Grupos de amíno tercia-
rio son preferentemente grupos di-alquilo bajo-amínicos,
15 tales como grupos dimetilamínico, dietilamínico y N,N-
alquilenoamínico, cuya cadena alquilénica puede estar
interrumpida por átomos hetéricos, tales como nitrógeno,
oxígeno, azufre, por ejemplo, grupo piperidínico, pipe-
racínico, morfolínico, tiomorfolínico, pirrolidínico ó
20 tienílico; los anillos heterocíclicos pueden también
estar sustituidos, por ejemplo, por grupos metílicos.
El grupo de amíno terc. puede, sin embargo, contener
tambien restos cicloalquílico, arílico ó aralquílico.

La posición 1 del núcleo indénico está pre-
25 ferentemente sin sustituir o sustituida por un resto
hidrocarburo, tal como alquilo bajo, fenilo, bencilo.
El núcleo benzólico del indeno está preferentemente sin
sustituir; pero también puede mostrar sustituyentes en
una o varias de las cuatro posiciones disponibles, por
30 ejemplo, restos hidrocarburos, tales como grupos alquí-



licos, por ejemplo, metilo, fenilo, bencilo, grupos alquí-
 licos-halógenos sustituidos, tales como por ejemplo, tri-
 fluorometilo o grupos oxi esterificados o eterificados,
 por ejemplo, átomos de halógeno, grupos alcoxi ó alqui-
 5 lomercurio, además grupos amínicos libres o sustituidos,
 especialmente grupos de amino terc. o grupos nitro.

La invención se refiere especialmente a indenos
 de la fórmula



donde A significa un grupo de alquileo bajo saturado,
 recto o ramificado, tal como metileno, etileno o metilo-
 metileno, y A' un grupo de alquileo bajo saturado, rec-
 to o ramificado, con 2-3 átomos de carbono en cadena rec-
 15 ta entre el núcleo indénico y el aminonitrógeno, tal como
 por ejemplo, etileno, etileno metílico, o propileno, y
 Pyr un anillo piridínico, en caso dado, como ya indicado,
 sustituido, y donde R y R₁ representan grupos de alqui-
 leno bajos, tales como por ejemplo, metilo, etilo, propilo
 20 ó juntos con el átomo de aminonitrógeno forman un anillo
 heterocíclico, que también puede contener otros átomos he-
 téricos, tales como nitrógeno, oxígeno, azufre, ó susti-
 tuyentes, tales como grupos de alquilo bajos, sus sales
 de adición de ácido, N-óxidos y compuestos amónicos cua-
 25 ternarios.

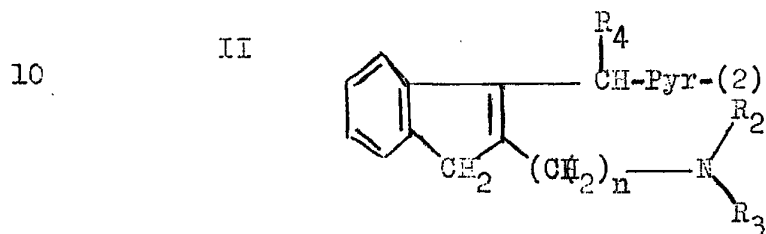
Los nuevos compuestos muestran un efecto anti-
 histamínico muy bueno y pueden, por lo tanto, emplearse
 como medicamentos, por ejemplo, en alergias que se produ-
 cen por exceso de histamina, tal como urticaria, fiebre
 30 de heno, alergias de pólen de plantas, alimentos, medica-

251245

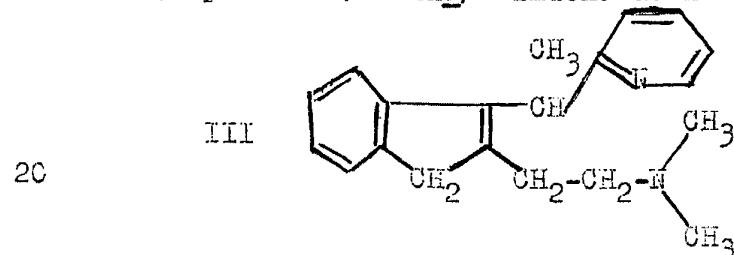


mentos. Además poseen los nuevos compuestos propiedades
 sedantes y tranquilizadoras, debiéndose por lo tanto em-
 plear como calmante en casos de nerviosidad, estados de
 miedo, sobrecarga o shock. Además los compuestos muestran
 5 propiedades de anestesia local pudiéndose emplear como anes-
 tésicos locales, por ejemplo, en operaciones más pequeñas.

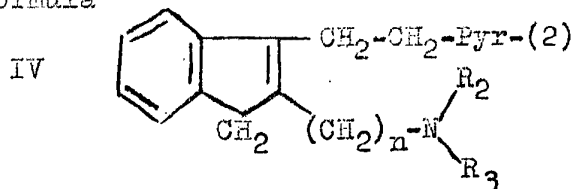
Destacados por su efecto antihistamínico son an-
 te todo los compuestos de la fórmula



15 donde n = 2 ó 3, R₂ y R₃ significan restos de alquilo ba-
 jo con 1 - 3 átomos de carbono y R₄ hidrógeno o un resto
 de alquilo bajo con 1 - 3 átomos de carbono, especialmen-
 te metilo, ante todo el 2-(2-dimetilamino-etilo)-3-[1-
 (2-piridilo)-etilo]-indeno de la fórmula



25 así como sus sales de adición de ácido, por ejemplo con
 ácidos halógeno-hidrógenicos, ácidos alqueno bajo-dicar-
 bónicos, por ejemplo, ácido maelínico y ácido oxi-alcano
 bajo-dicarbónicos, por ejemplo, ácido tártrico, así como
 sus N-óxidos. Propiedades destacadamente sedantes y tran-
 quilizadoras las muestran por ejemplo los compuestos de
 la fórmula





1959

donde n , R_2 y R_3 tienen el significado mencionado, y sus sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos minerales ó ácidos di- ó tri-carbónicos alifáticos bajos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener de distinta forma.

5

1.-Un procedimiento consiste por ejemplo en que los compuestos 1-piridilo-alquilo bajo-2-(Z-A')-indánicos, en los cuales el anillo piridínico y benzólico están sin sustituir ó, como descrito, están sustituidos y donde Z está por un grupo amínico terciario o un resto transformable en este grupo y A' por un grupo alquilónico con 1 - 7 átomos de carbono y que en el 5-anillo del indano están sustituidos por un grupo hidroxílico, se tratan como agentes disociadores de agua y, en caso dado, un resto transformable en un grupo amínico terc. se transforma en este grupo. El grupo hidroxílico se puede encontrar en la posición 1, 2 ó 3 del anillo ciclopentánico. La disociación de agua se puede lograr, por ejemplo, con agentes ácidos, tales como ácidos minerales acuosos, por ejemplo, ácido clorhídrico ó sulfúrico, ó ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico ó p-toluolsulfónico, o halogenuros ácidos, tales como oxiclорuro de fósforo o cloruro acetílico, o anhídridos de ácido carbónico orgánicos, tales como anhídrido acético, ó mediante bases, tales como por ejemplo, alcalis, piridina, o también mediante simple calentamiento. Grupos transformables en un grupo amínico terc. son por ejemplo, grupos hidroxí libres, esterificados o eterificados, grupos de amino primarios o secundarios, o el grupo diazo. La transformación en el grupo amínico terc. se efectúa en forma conocida. Se puede rea-

10

15

20

25

30



251245

lizar en una sola etapa, como por ejemplo, cuando están presentes grupos hidroxil esterificados reaccionables, por ejemplo, átomos de halógeno, que se reaccionan directamente con aminas secundarias a la amina terciaria, ó en 5 varias etapas, como por ejemplo cuando Z es un grupo hidroxil libre que primeramente se ha de transformar en un grupo hidroxil esterificado reaccionable.

Los compuestos de 1-, 2- ó 3-hidroxil-indano, empleados como material inicial, se pueden formar también en el transcurso de la reacción y no se habrán de 10 aislar necesariamente. Los materiales iniciales se pueden obtener en forma en si ya conocida.

a) Por ejemplo se obtienen los 1-piridilalquilo bajo-2-terc.-amino-alquilo bajo-indan-1-oles, 15 si los correspondientes 2-amino terc.-, alquilo-indan-1-ones se reaccionan con compuestos piridilalquilo bajo-metálicos de los grupos I A, II A ó II B del sistema periódico. Como compuestos piridilalquilo bajo-metálicos entran especialmente en consideración los 20 compuestos de magnesio del tipo de los compuestos Grignard, pero también otros halogenuros piridilalquilo bajo-metálicos del segundo grupo del sistema periódico, por ejemplo, compuestos de cinc. Además, también se pueden emplear compuestos de piridilalquilo bajo con un metal 25 alcalino, tal como sodio, potasio, especialmente litio. Si se reacciona con compuestos piridilalquilo bajo-metálicos, cuyo grupo de alquilo bajo contenga más de 1 átomo de carbono, se obtienen compuestos que, mediante el átomo de carbono adyacente al núcleo piridínico, están ligados con el núcleo indénico, es decir, 30



2-(amino terc.-alquilo bajo)-3-[piridilo-(R₄)-metilo]-indenos, donde R₄ significa alquilo bajo. Además se puede reaccionar un 2-amino terc.-alquilo bajo-indano-1-on con una sal alcalina de un ácido de metal alcalino-piridina-alcano bajo, como el que se obtiene por ejemplo, por tratamiento de sodio ácido piridino-alcánico bajo con un amida, hidruro o hidrocarburo de metal alcalino, tal como amida o hidruro de litio o sodio, litio n-butílico ó litio o sodio fenílico. Las reacciones se efectúan en forma conocida en un disolvente inerte, tal como por ejemplo hexano, benzol, toluol, éter dietílico, anisol, éter difenílico, tetrahidrofurano o dioxano, si es necesario en una atmósfera de gas inerte. En el caso de la reacción de indano-1-ones con alcanoatos bajos de metal alcalino-piridilo, se mezcla el producto de reacción con agentes ácidos, obteniéndose directamente los 3-piridilo-alquilo bajo-2-amino terc.-alquilo-indeno. Tampoco en la reacción de los indano-1-ones con metales o halogenuros de metal de piridilo-alquilo bajo se necesitan aislar los 3-piridilo-alquilo bajo-amino terc.-alquilo-indan-1-oles, sino que se pueden transformar directamente en el agente de reacción, con agentes disociadores de agua, en los correspondientes derivados indénicos.

Los compuestos piridilo-metálicos se obtienen en forma en sí ya conocida; los compuestos piridilo-alquilo bajo-metálicos, por ejemplo de litio, se obtienen, por ejemplo, por reacción de alquilo bajo-piridinas con un metal arfílico, por ejemplo litio fenílico ó por ejemplo con un metal alcalino, por ejemplo litio n-butílico, en un disolvente inerte (véase arriba) ó por tratamiento



con litio de un éter, obtenido por ejemplo, de un alcohol bajo y un piridilo-alcohol bajo; la solución de reacción se puede emplear directamente para la reacción con el indanon.

5 Los indano-1-ones 2-sustituídos son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, reaccionando un éter del ácido α -bencilmalónico, por ejemplo, éster etilo- ó tetrahidropirranílico, con un éster reaccionable de amino terc.-alcohol bajo, preferentemente en presencia de un alcoholato de metal alcalino, y ciclizando el éster obtenido al derivado de indano-1-on. La ciclización se puede efectuar antes o después de hidrólisis de los grupos estericos, preferentemente por tratamiento con un ácido Lewis fuerte, tal como un ácido mineral fuerte o trifluoruro bórico o cloruro de aluminio.

10

15

Los 2-(amino terc. metilo)-indano-1-ones se obtienen también si, según la reacción de Mannich, un indano-1-on se trata en presencia de formaldehído o sustancias cededoras de formaldehído, con un amina secundaria o sus sales, especialmente aquellas con ácidos minerales.

20

En igual forma que los 1-piridilo-alquilo bajo-2-amino terc.-alquilo bajo-indeno-1-oles descritos, se pueden preparar compuestos que, en lugar del grupo amino terc., lleven un sustituyente transformable en este grupo. Así por ejemplo se puede obtener un 1-(piridilo-alquilo bajo)-indano-1-ol, que en la posición 2 tenga un grupo oxí esterificado reaccionable ligado a un grupo alquilénico, reaccionando un éster del ácido α -metal alcalino- α -bencilo-malónico con un halogenuro hidroxialquilo bajo esterificado, por ejemplo, halogenuro de

25

30



metoxi-, etoxi-, fenoxi-alquilo y ciclizando el éster obtenido al derivado de indano-1-on. El resto de piridilo-alquilo bajo se introduce en la forma arriba descrita y el 1-piridilo-alquilo bajo-2-(alcoxi- ó ariloxi-alquilo bajo)-indano-1-on de deshidrata. La unión etérica se hidroliza entonces y el grupo hidroxí se esterifica, por ejemplo, por transformación en el correspondiente halogenuro, tal como cloruro o bromuro. Para esta finalidad se puede tratar el éter por ejemplo con un ácido halógenohidrogénico o el alcanol obtenido, por hidrólisis, con un halogenuro tienílico. En lugar de con un halogenuro hidroxialquílico eterificado se puede reaccionar el éster del ácido bencilmalónico, por ejemplo, también con un óxido de alquilo bajo, tal como óxido etilénico, óxido propilénico, al éster del ácido α -bencílo- α (hidroxí-alquilo bajo)-malónico que se puede hidrolizar, descarboxilizar y ciclizar. El grupo hidroxílico se esterifica en forma conocida y se introduce el sustituyente piridílico. La secuencia de las etapas del procedimiento se puede variar. La transformación del éster en la amina terc. se efectúa, en forma conocida, mediante reacción con una amina secundaria o sus sales.

b) Los 1-piridilo-alquilobajo-2-amino terc.-alquilo-indano-2-oles o los compuestos, que en la posición 2 muestran el grupo (Z-A'), donde A' y Z tienen el significado arriba indicado, se pueden obtener, por ejemplo, reaccionando 1-piridilo-alquilo bajo-indano-2-ones con los correspondientes compuestos de Grignard o con otros halogenuros de metal del segundo grupo del sistema periódico. Así se puede, por ejemplo, reaccionar un



1-piridilo-alquilo bajo-indano-2-on con un reactor Gri-
gnard-hidroxi-alquilo bajo eterificado. Los 1-piridilo-
alquilo bajo-indano-2-ones se obtienen por ejemplo, por
condensación de indano-2-ones con aldehidos de piridilo-
5 alquilo bajo en presencia de bases y reducción de los
compuestos alquilidénicos obtenidos. La transformación
del grupo hidroxí eterificado en un grupo amino terc.
se efectúa como arriba descrito.

c) Los compuestos de 1-piridilo-alquilo bajo
10 -2-(Z-A')-indano de la clase descrita, que en la posi-
ción 3 muestran un grupo hidroxílico, se pueden obtener
de la siguiente manera: Se parte de los 2-(Z-A')-indeno-
1-ones, que en la posición 3 están sustituidos por un
grupo alcoxi bajo, por ejemplo un grupo metoxi, y en la
15 posición 1 se introduce, en la forma descrita, un radi-
cal piridilo-alquilo bajo. El producto de reacción se
deshidrata, por ejemplo mediante un ácido mineral y la
doble unión formada se hidriza. Después se transforma
el grupo enolético en la posición 3 en un grupo oxo,
20 por ejemplo, por tratamiento con un ácido inorgánico
fuerte, y el grupo oxo se reduce al grupo hidroxílico
mediante hidrógeno catalíticamente activado, hidrógeno
in stato nascendi, hidruros de metal alcalino-aluminio
ó boro o alcoholatos de aluminio.

25 Los 2-(Z-A')-indeno-1-one empleados como ma-
teriales iniciales, que en la posición 3 muestran un
grupo alcoxi bajo se pueden obtener por ejemplo, por
reacción de ftalato de alquilo bajo con un (Z-A')-ni-
trilo en presencia de una base, tal como por ejemplo
30 un alcoholato de metal alcalino. El (Z-A')-indano-1,3-



5

dion obtenido se transforma entonces en el éter enólico desecado mediante tratamiento con un alcohol en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico, ó con un diazoalcano, por ejemplo, diazometano.

10

2.-Otro procedimiento para la obtención de los nuevos compuestos consiste en que un piridilo - alquilo bajo 2-indano, cuyo núcleo benzólico y piridínico están, en caso dado, sustituidos y que en la posición 2 está sustituido por el grupo Z-A', donde Z y A' tienen el significado mencionado, para la transposición de la doble unión en la posición 1, 2 se trata y/o calienta con ácidos o bases fuertes y, cuando el compuesto obtenido contenga un resto transformable en un grupo de amino terc. éste se transforma en un grupo de amino terciario. Como agente para la transposición son, por ejemplo, adecuados los ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ó ácidos orgánicos fuertes, tales como los ácidos arilsulfónicos ó hidróxidos de metal alcalino. La transformación de un resto transformable en un grupo de amino terciario en este grupo, se efectúa, como mencionado bajo 1), en forma conocida por ejemplo, por reacción de grupo hidroxílico esterificado con aminas secundarias. Los 1 - piridilo-alquilo bajo-2-(Z-A') -2- indenos empleados como material inicial se pueden obtener en forma conocida. Así se puede por ejemplo condensar un 1-metilo-2-(Z-A')-indeno, en presencia de agentes básicos, con piridina-alquilo bajo-aldehidos y reducir los compuestos piridina-alquilidénicos obtenidos. Además se obtienen los

15

20

25

30

251245



compuestos, en caso dado, bajo el procedimiento descrito bajo 1 c)

5 3.- Los nuevos compuestos se obtienen además, si un 1-(piridilo-alquilideno-bajo)-2-indeno, cuyo núcleo benzólico y piperidínico están en caso dado sustituidos y que en la posición 2 está sustituido por el grupo Z-A', donde A' y Z tienen el significado indicado, se tratan con agentes reductores y, si el compuesto obtenido contiene un resto transformable en un grupo amínico terciario, éste se transforma en un grupo amínico terciario. Los compuestos empleados como material inicial se obtienen por ejemplo, si un 2-(Z-A')-indeno, donde Z y A' tienen el significado mencionado, se condensan con un piridilo-alcanal bajo ó piridilo alcanon bajo, por ejemplo, formaldehído piridílico, acetaldehído piridílico, metilacetona piridílica, acetona piridílica. Así se puede, por ejemplo, reaccionar un 2(amino terc.-alquilo bajo)-indeno con cetona piridilo-(2)-metílica, y, si es necesario, deshidratar un 1-[(2-piridilo)-(metilo-hidroximetilo)]-2-(amino terc.-alquilo bajo)-indeno formado intermediariamente, al 1-[(2-piridilo)-(metilo-metilideno)]-2-(amino terc.-alquilo bajo)-indeno. La reducción se efectúa preferentemente con hidrógeno catalíticamente activado. La condensación del aldehído o de la cetona con el compuesto indénico se efectúa en forma conocida según Claisen en presencia de un agente de condensación, tal como por ejemplo un alcoholato.

30 4.- Según un ulterior procedimiento se puede condensar un 2-(Z-A')-indeno con una alquenoil bajo-piridina, por ejemplo, con 2-vinilo-piridina ó 2-alilo-



piridina. La condensación se efectúa bajo las condiciones de la condensación Claisen, por ejemplo, en presencia de un alcoholato, amida, hidruro alcalinos.

5 En los compuestos indólicos obtenidos pueden transformarse grupos funcionales en la parte aromática del indeno en otros grupos funcionales: un grupo nitro se puede reducir a un grupo amínico; un grupo nitro o un grupo amínico primario se puede alquilar reductivamente bajo la formación de grupos amínicos secundarios o terciarios; un grupo
10 amínico se puede diazotar y transformarse según Sandmeier en alógeno; un grupo hidroxílico aromático se puede eterificar, por ejemplo por tratamiento con un diazoalcano, tal como diazometano, ó esterificar a un grupo oxo alcoólico bajo, por ejemplo con anhídrido de ácido acético a un grupo
15 acetoxi.

Según el modo de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma de bases libres o de sus sales. De las sales se pueden obtener en forma conocida las bases libres. De estas últimas se pueden, por reacción con ácidos adecuados para la obtención de sales de aplicación terapéutica, obtener
20 las sales, tales como de los ácidos halogenohidrogénicos, por ejemplo, del ácido clorhídrico o ácido bromo-hidrogénico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ó con ácidos orgánicos tales como
25 el ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirogálico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido ascorbínico, ácido hidroximaleínico, ácido dihidroximaleínico, ácido benzoico,
30 ácido hemilacético, ácido 4-aminobenzoico, ácido 4-oxibenzoico, ácido antrenílico, ácido cimónico, ácido amigdalico,



ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxi-
benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido metanosulfónico,
ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido
benzol- ó p-toluolsulfónico, ácido naftalinsulfónico, ácido
5 sulfamílico, metionina, tritofano, lisina, arginina, ó de
ácidos de efecto terapéutico. Los N-óxido se obtienen en
forma conocida por ejemplo por reacción de las bases tercia-
rias con agua hidrogenada en solución alcohólica, por ejem-
plo, metanol o etanol abs.

10 Los compuestos amónicos cuaternarios de los deriva-
dos indénicos de la presente invención se obtienen en forma
conocida, por ejemplo, por reacción de la base terciaria
con un éster de un alcohol y un ácido inorgánico u orgánico
fuerte. Tales ácidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico
15 ácido bromo-hidrogénico, ácido yodo-hidrogénico, ácido sul-
fúrico, ó ácido p-toluolsulfónico. Los alcanoles son, ante
todo, alcanoles bajos con 1-6 átomos de carbono. La reac-
ción de cuaternización se puede efectuar en ausencia o pre-
sencia de disolventes. Disolventes adecuados, son ante todo
20 los alcanoles bajos, por ejemplo, metanol, etanol, propa-
nol, isopropanol, butanol o pentanol ó alcanones bajos, por
ejemplo acetona ó cetona metilética, ó amidas de ácido
orgánico, por ejemplo, amida fórmica o formamida dimetilica.

25 La invención abarca también aquellas modificacio-
nes del procedimiento en las cuales se parte de un compues-
to que se obtiene como producto intermedio en cualquier
etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas
del procedimiento que faltan.

30 Los nuevos compuestos se pueden emplear como medi-
camentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuti-
cos que los contengan ó a sus sales en mezcla con un vehí-



culo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con el nuevo compuesto, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes colessterina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, cremas, ungüentos, ó en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizadas y/ó contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica u ahuecadores. También pueden contener otras materias de valor terapéutico.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.

EJEMPLO.1.

A 650 ml de una solución 0,37-molecular de litio fenílico en benzol se agregan gota a gota en una atmósfera de nitrógeno 24 ml. de α -picolina seca. Después de 1 hora se agrega, agitando una solución de 10 g de 2-(2-dimetilo-amino-etilo)-indano-1-on en 20 ml. de benzol y la mezcla de reacción se deja reposar varios días a temperatura de ambiente. Enfriando y agitando se agregan entonces 50 ml. de agua. La capa acuosa se desecha y la solución benzólica se extrae con una solución de 20 ml. de ácido clorhídrico conc. en 100 ml de agua.

El extracto ácido, que contiene el 2- (2 - dimetiloamino - etilo) - 1 - (2 - piridilo) - me-



5 tilo_7 - indano - 1 - ol, se calienta durante 1 hora sobre el baño de vapor, entonces se enfría la solución, se pone básica con amoníaco acuoso y se extrae con éter. La solución etérica se seca sobre sulfato sódico, se retira el disolvente y el residuo se destila, con lo que se obtiene el 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - \angle (2 - piridilo) - metilo_7 - indeno, PE 168 - 170° /0,7 mm.

10 La base libre se transforma en el dihidrocloruro por tratamiento con ácido clorhídrico etanólico y precipitación de la sal con éter. En dihidrocloruro higroscópico del 2 - (2 - dimetiloamino)-3- \angle (2 - piridilo) - metilo_7 - indeno se recristaliza de una mezcla de etanol y éter y funde entonces a
15 175 - 177°.

 El maleato correspondiente, que se obtiene por tratamiento de una solución etanólica de la base con ácido maleínico, funde, después de recristalizar de etanol, a 140°. Tratando una solución de 2 -(2-
20 dimetiloamino - etilo) - 3 - \angle (2 - piridilo) - metilo_7- indeno en acetona con yoduro metílico se obtiene el yoduro dimetílico del 2 - (2- dimetiloamino - etilo) - 3 - \angle (2 - piridilo) - metilo_7- indeno.

25 El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

 33,2 g. de dihidropirano se agregan lentamente, y agitando, a una mezcla de 50 g. de ácido α -bencilomalónico y 0,1 g. de ácido p - toluolsulfónico
30 co en 130 ml. de éter dietílico a 30°. La mezcla se



1959

agita durante otros 15 minutos, después se vierte sobre hielo y la fase etérica se extrae con carbonato potásico acuoso. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato de magnesio se evapora el eter bajo, presión reducida, bajo 30° y se obtiene el ditetrahidropirani-
5 lo - α - bencilo - malonato. Calentando y agitando se agrega lentamente, durante 6 horas, una solución toluólica de este éster a una solución toluólica de una suspensión al 50 % de 4,86 g. de hidru-
10 ro sódico y aceite mineral. Una solución de 10,8 g. de cloruro 2-dimetilamino - etílico en toluol se agrega gota a gota y la mezcla de reacción se hierve durante otras 48 horas al reflujo. La capa toluólica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se eva-
15 pora, con lo que se obtiene el ditetrahidropirani-
 α - bencilo - α - (2- dimetilamino - etilo) - malonato; rendimiento 32,2 g. de producto en bruto.

Una mezcla del éster, obtenido con 180 g. de ácido polifosfórico, se agita durante 30 minutos
20 a 110 - 120° y después, durante otros 20 minutos, a 150°. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en agua de hielo, la fase ácida se neutraliza con carbonato potásico y se extrae con éter. La solución etérica se lava con ácido clorhídrico acuoso al 15 %, la
25 capa acuosa se neutraliza con carbonato potásico y nuevamente se extrae con éter. Después de lavar la capa etérica con agua y secar sobre sulfato de magnesio se evapora el disolvente y se obtiene el 2 - (2-
30 dimetilamino - etilo) - indano - 1 - on; rendimiento 8 g. de producto en bruto. El hidroccloruro de la ba-



se funde, después de recristalizar de una mezcla de etanol y éter, a 165°.

EJEMPLO 2

5 26 g. de piridina 2-etílica se agregan gota a gota y enfriando a 20° en una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 650 ml. de una solución 0,37 molecular de litio fenílico en benzol. Después de 2 horas se agrega una solución de 10 g. de 2-(2-dimetilamino - etilo) - indano - 1 - on en 500 ml. 10 de éter seco durante 5 minutos, agitando y enfriando a temperatura de ambiente. Se deja reposar durante 24 horas y el compuesto de litio orgánico se descompone agregando 50 ml. de agua, enfriando desde el exterior. Se separa la fase acuosa de la solución orgánica, esta última se lava varias veces con 50 ml. 15 de agua y entonces se extrae con una mezcla de 40ml. de ácido clorhídrico conc. y 100 ml. de agua.

La solución ácida, que contiene el 2 -(2-dimetilamino - etilo) - 1 - [1 - (2-piridilo) - e- 20 tilo]- indano - 1 - ol, se calienta durante 30 minutos en el baño de vapor con objeto de deshidratar el derivado indénico deseada. La solución se enfría, se pone fuertemente básica con una solución acuosa de amoníaco y después se extrae con éter. La fase eté- 25 rica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y el residuo se destila. A 15 mm. de presión se retira la piridina 2 - etílica en exceso; a 120° / 0,5 mm. destila poco 2 - (2-dimetilamino - etilo) - indano - 1 - on no reaccionado y a 165°/ 175°/ 30 0,5 mm. el 2- (2-dimetilamino - etilo) - 3 - [1 -

251245



(2- piridilo) - etilo₇- indeno. Disolviendo en ácido clorhídrico diluido se obtiene una solución acuosa del dihidrocloruro.

EJEMPLO 3

5 A una solución de 1,0 g. de 2- (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - /¹ - (2 - piridilo) - etilo₇- indeno, en 10 ml. de etanol, se agregan, agitando y calentando, 0,4 g. de ácido maleínico. Al enfriar cristaliza el maleato del 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - /¹ - (2 - piridilo) - etilo₇- indeno, este se filtra, se lava con una pequeña cantidad de etanol y se recrystaliza de etanol; P.E. 158°.

10 1,75 g. del maleato se suspenden en 5 ml. de agua, se pone fuertemente básica con amoníaco y se extrae con éter. El éter se evapora hasta secar y se obtiene la base libre. Esta se disuelve en 2 ml. de etanol y se trata con 0,5 ml. de agua oxigenada al 30 %. Se deja reposar durante 24 horas a temperatura de ambiente y el agua oxigenada en exceso se destruye agregando cantidades catalíticas de óxido de platino. Este se retira después por filtración y el filtrado se evapora hasta secar. Se agregan 0,5 g. de ácido maleínico en 3 ml. de etanol y la solución se evapora hasta secar. Queda el N - óxido del maleato del 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - /¹ - (2 - piridilo) - etilo₇ - indeno en forma de polvo no cristalizado. El picrato funde a 160°.

EJEMPLO 4

30 A 1,0 g. de 2 - (2-dimetiloamino - etilo)- 3 - /¹ - (2 - piridilo) - etilo₇- indeno en 10 ml.



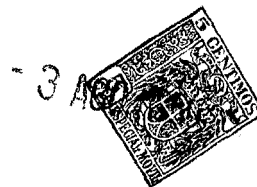
de etanol, se agrega una solución de 0,52 g. de ácido L- tártrico en 5 ml. de etanol. Después de enfriar en la nevera durante varios días se separa una precipitación cristalina, que se filtra y se recristaliza tres veces de etanol. El L - tártrato de una forma ópticamente activa del 2 - (2 - dimetilamino - etilo) - 3 - [1 - (2 - piridilo) - etilo]- indeno funde a 135 - 137°; $[\alpha]_D^{25} = -166,8^{\circ}$ (en etanol).

EJEMPLO 5.

10 Por la reacción de 22 g. del compuesto de litio obtenido de γ - picolina y litio fenílico con 10 g. de 2 - (2-dimetilamino - etilo) - indano - 1 - on, según el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene el 2 - (2 - dimetilamino - etilo) - 3 - [4-
15 piridilo) - metilo]- indeno del punto de ebullición 165 - 170° / 0,7 mm, después de deshidratar el 2 - (2 - dimetilamino - etilo) - 1 - [(4 - Piridilo)-
20. metilo]- indano-1- ol intermediariamente formado. Se puede transformar en el maleato según el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

EJEMPLO 6.

25 A una solución de 3 g. de hidróxido potásico en 100 ml. de metanol se agregan agitando y enfriando a temperatura de ambiente 7 g. de hidrocloreuro del 2 - (2 - dimetilamino - etilo) - indeno y después 7 ml. de formaldehído 3 - piridílico. Se
30 deja reposar durante la noche a temperatura de ambiente, se retira por destilación, bajo presión reducida, la mayor parte del disolvente, se agrega agua y con éter se extrae el 2 - (2 - dimetilamino - etilo)-



251245

lo) - 1 - \angle (3 - piridilo) - metilideno_7- indeno en bruto.

5 El disolvente se retira por destilación y el residuo se disuelve en 50 ml. de etanol y se hidri-
za con 0,5 g. de carbón de Palladio (10 %) hasta
que en aproximadamente 1 hora se haya recibido 1 mo-
lécula de hidrógeno. La mezcla de reacción se fil-
tra, el disolvente se retira bajo presión reducida y
el residuo se disuelve en 10 ml. de benzol. La solu-
10 ción benzólica se cromatografía en 100 g. de óxido de
aluminio básico (actividad I). Con ciclohexano se
eluye el 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - \angle (3 -
piridilo) - metilo_7- indeno, deseado, que se desti-
la a 160 - 170° / 0,5 mm. Según el procedimiento del
15 ejemplo 3 se puede transformar este en el correspon-
diente maleato.

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

20 A una solución de 35 g. de 2 - (2 - di-
metiloamino - etilo) - indano - 1 - ol en 100 ml.
de etanol se agregan lentamente y agitando 10 g. de
borohidruro sódico. La mezcla de reacción se hierve
durante 2 horas al reflujo, por destilación se re-
tira la mayor parte del etanol y el residuo se dilu-
25 ye con agua. El 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) -
indano - 1 - ol se extrae con éter; después de reti-
rar el disolvente se obtiene la base en bruto; su
pícrato funde a 169 - 170°.

30 Una solución de la base en bruto en 350
ml. de ácido acético glacial y 125 ml. de ácido clor-



hídrico conc. se calienta durante 1/2 hora al reflujo y entonces se destila, bajo presión reducida, la mayor parte del disolvente. El residuo se diluye con agua, se pone alcalino con amoniaco y se extrae con éter. Después de agregar cloro hidrógeno etanólico 6-n a la solución etérica se precipita el hidrocioruro del 2-(2-dimetilamino-etilo)-indeno y se recristaliza de etanol; P.F. 202-205°.

EJEMPLO 7

10 A una suspensión de 14 g de litio en 400 ml de éter seco se agregan agitando aproximadamente 10 ml de una solución de 159 g de bromobenzol en 200 ml de éter seco. La reacción se efectúa en una atmósfera de nitrógeno. La solución bromobenzólica se agrega en la medida necesaria para mantener la reacción.

15 Después se agregan a 20°, gota a gota y agitando, en total 80 g de piridina 2-etílica, secada sobre hidruro de calcio, Se deja reposar durante 4 horas a temperatura de ambiente y entonces se agrega, agitando, y enfriando a temperatura de ambiente, una solución de 50 g de 2-(2-dimetilamino-etilo)-indano-1-on en éter, después se deja reposar durante otros 3 días a temperatura de ambiente. Después de filtrar y diluir con éter se lava la solución orgánica tres veces con agua y después se extrae con ácido clorhídrico acuoso al 15 %.

25 La solución ácida, que contiene el 2-(2-dimetilamino-etilo)-1-[2-(2-piridilo)-etilo]-indano-1-ol, se calienta durante 1/2 hora en el baño de vapor. Después de enfriar la solución se pone alcalina con amoniaco acuoso y se extrae con éter. Se obtiene el 2-(dimetilamino-

30

251245



etilo)-3- $\sqrt{1}$ -(2-piridilo)-etilo $\sqrt{7}$ -indeno después de lavar, secar, evaporar el disolvente y destilar; rendimiento 22g.

EJEMPLO 8

5 Una solución de 17 g de piridina 2-propílica en 50 ml de éter se vierte, durante 15 minutos y agitando, a una solución de 8 g de litio butílico en 50 ml de hexano en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas se agrega durante 15 minutos, agitando, una solución de 13 g de 2-(2-dimetiloamino-etilo)-indano-1-on en 50 ml de éter. La mezcla de reacción se deja reposar durante 10 2 días a temperatura de ambiente, después se agregan gota a gota 50 ml de agua, se separa la capa acuosa y la base orgánica se extrae con 60 ml de ácido clorhídrico acuoso 6-n.

15 El extracto ácido, que contiene el 2-(2-dimetiloamino-etilo)-1- $\sqrt{1}$ -(2-piridilo)-propilo $\sqrt{7}$ -indano-1-ol se calienta durante 1 hora sobre el baño de vapor, se enfría, se pone alcalino con amoniaco acuoso y se extrae con éter. El éter se retira por destilación y se destila 20 el 2-(2-dimetiloamino-etilo)-3- $\sqrt{1}$ -(2-piridilo)-propilo $\sqrt{7}$ -indeno; P.F. 165-175^o/0,5 mm.

El monometoyoduro del 2-(2-dimetiloamino-etilo)-3- $\sqrt{1}$ -(2-piridilo)-propilo $\sqrt{7}$ -indeno del P.F. 255^o (descomposición) se obtiene por reacción de la base libre en 25 etanol con yoduro metílico y recristalización de agua.

EJEMPLO 9

30 50 ml de una solución etérica de litio fenílico, que se obtiene de 1,75 g de litio y 20 g de bromobenzol según el procedimiento descrito en el ejemplo 7, se vierten gota a gota, durante 3 horas, agitando, a una solu-



ción de 12 g de piridina 2-isopropílica en 25 ml de éter en una atmósfera de nitrógeno seco. Se deja reposar durante otras 2 horas y después se agrega una solución de 25 g de 2-(2-dimetiloamino-etilo)-indano-1-on en 50 ml de éter. La mezcla de reacción se deja reposar durante 1 día a temperatura de ambiente y se elabora entonces como descrito en el ejemplo 8. A través del 2-(2-dimetiloamino-etilo)-1- $\left[\begin{array}{c} \text{dimetilo-(2-piridilo)-metilo} \end{array} \right]$ -indano-1-ol formado eventualmente intermediariamente, se obtiene por destilación el producto de deshidratación, el 2-(2-dimetiloamino-etilo)-3- $\left[\begin{array}{c} \text{dimetilo-(2-piridilo)-metilo} \end{array} \right]$ -indeno del P.B. 155-160°/o, 4 mm.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 se obtiene el metoyoduro del 2-(2-dimetiloamino-etilo)-3- $\left[\begin{array}{c} \text{dimetilo-(2-piridilo)-metilo} \end{array} \right]$ -indeno del P.F. 234° (descomp.) después de recristalizar de etanol.

EJEMPLO 10

A una solución de 10,7 g de 2,6 butidina en 25 ml de éter se agregan gota a gota, agitando, en una atmósfera de nitrógeno, durante 3 horas, 50 ml de una solución etérea de litio fenílico, que se obtiene, según el método descrito en el ejemplo 7, de 1,75 g de litio y 20 g de bromobenzol. Se deja reposar durante otras 2 horas a temperaturas de ambiente, se agregan entonces 15 g de 2-(2-dimetiloamino-etilo)-indano-1-on en 50 ml de éter y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura de ambiente. Se elabora como descrito en el ejemplo 8. Después de deshidratar el 2-(2-dimetiloamino-etilo)-1- $\left[\begin{array}{c} \text{6-metilo-2-piridilo)-metilo} \end{array} \right]$ -indano-1-ol, eventualmente formado intermediariamente, con ácido clorhídrico,



se obtiene el 2-(2-dimetilamino-etilo)-3-[6-metilo-2-pi-
ridilo)-metilo]-indeno del P.M. 150-155^o/0,4 mm. Si 2,6-lu-
tidina se sustituye por 5-cloro-2-metilo-piridina, entonces
se obtiene el 3-[5-cloro-2-piridilo)-metilo]-2-(2-dimetilo
amino-etilo)-indeno.

EjemPlo 11

A una solución etérica de 0,125 mol. de litio y 20 g
de bromobenzol) se agregan, agitando, en una atmósfera de ni-
trógeno a temperatura de ambiente 13,3 g de piridina 2-etí-
lica disuelta en éter.

Se deja reposar durante 2 horas a temperatura de am-
biente, la mezcla de reacción se enfría a -5^o y agitando se
agrega lentamente una solución de 12,5 g de 2-(2-dietilamino-
etilo)-indano-1-on en éter. La mezcla de reacción se deja re-
posar durante la noche a temperatura de ambiente y después
se descompone cuidadosamente agregando agua. Se extrae enton-
ces con éter y la solución etérica se lava con ácido clorhí-
drico acuoso al 15 %. La capa ácida, que contiene el 2-(2-die-
tilamino-etilo)-1-[1-(2-piridilo)-etilo]-indano-1-ol se ca-
lienta sobre el baño de vapor durante 30 minutos y, después
de enfriar, se pone alcalina con amoníaco acuoso. Se extrae
con éter, la capa etérica se lava con agua y se seca sobre
sulfato sódico. Después se evapora el disolvente y se destila
el 2-(2-dietilamino-etilo)-3-[1-(2-piridilo)-etilo]-in-
dano a 173-180^o/0,55 mm; rendimiento a 10 g.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 se
prepara el maleato que, después de recristalización de eta-
mol, funde a 120^o.

El material inicial se puede obtener de la siguiente
manera: A una suspensión caliente de 22 g de hidruro
sódico en 1000 ml de toluol se agregan gota a gota, agi-



tando, 100 g de malonato dietilo- α -bencílico. La mezcla de reacción se hierve al reflujo durante 1 hora, se agrega después una solución de 70 g de cloruro 2-dietiloamino-etílico en toluol y la mezcla de reacción se hierve al reflujo durante la noche. La solución toluólica se extrae con ácido clorhídrico acuoso, la capa ácida se pone alcalina con amoniaco acuoso y se extrae con éter. La solución se lava, se seca y evapora bajo presión reducida el disolvente; se obtienen 136 g de dietilo- α -bencilo- α - (2-dietiloamino-etilo)-malonato, cuyo oxalato funde a 116-119°.

Una mezcla de 136 g de dietilo- α -bencilo- α - (2-dietiloamino-etilo)-malonato, 65,5 g de hidróxido potásico, 85 ml de agua y 340 ml de tanol se hierve durante 4 horas al reflujo, después se evapora bajo presión reducida. El residuo sólido se disuelve en una cantidad de agua lo mas reducida posible. La solución acuosa se neutraliza con ácido acético, bajo enfriamiento exterior, y el ácido α -bencilo- α -(2-dietiloamino-etilo)-malónico obtenido se filtra y se lava con agua de hielo y etanol. Después de secar bajo presión reducida funde éste a 128°; rendimiento 103 g.

103 g de ácido α -bencilo- α -(2-dietiloamino-etilo)-malónico se calientan agitando a 180° hasta que termina el desarrollo de gas; la descarboxilización ha terminado después de unos 15 minutos. La fusión obtenida se enfría y se diluye con 15 ml de etanol, después se agrega éter, con lo que cristaliza el ácido 2-bencilo-4-dietiloamino-butírico; P.F. 102-104°; rendimiento 83 g.

25 1245³ AG



83 g de ácido 2-bencilo-4-dietiloam-
rico se agregan a 415 g de ácido polifosfórico calentado
a 100-120°. La temperatura se aumenta durante unos 20
minutos a 140-145° y el ácido obtenido se descompone me-
5 diante agua de hielo y neutralización de la solución acuosa
con carbonato potásico. El 2-(2-dietiloamino-etilo)-
indano-1-on se extrae con éter, se lava la solución eté-
rica, se seca y se evapora el éter. El hidrocloruro, ob-
tenido según el procedimiento arriba descrito, funde a
10 164-166°; rendimiento 12,3 g.

EJEMPLO 12

El 5-cloro-2-(2-dietiloamino-etilo)-3-(2-
piridilo)-metilo-7-indeno se obtiene por reacción de 6-
cloro-2-(2-dimetiloamino-etilo)-indano-1-on con el com-
15 puesto de litio de la α -picolina, que se prepara según
el procedimiento descrito en el ejemplo 1, deshidratan-
do el 6-cloro-2-(2-dimetiloamino-etilo)-1-(2-piridilo)
-metilo-7-indano-1-ol, eventualmente formado intermedia-
riamente, por calentamiento del extracto ácido del pro-
ducto de reacción. El material inicial se puede obtener
20 de la siguiente manera:

70 g de dietilo- α -(4-clorobencilo)-malonato,
P.M. 150-151°/0,5 mm, obtenido por reacción de cloruro
4-clorobencílico con malonato sódico dietílico, se agre-
25 gen, agitando, a una suspensión de 8 g de hidruro sódico
en 500 ml de metano hirviendo bajo reflujo. Después de
2 horas se gotean 34 g de cloruro 2-dimetiloamino-etí-
lico y la mezcla se sigue hirviendo al reflujo durante
otras 12 horas; después de enfria y se extrae con un ex-
ceso de ácido clorhídrico. El extracto ácido se trata
30



con amoníaco acuoso y el dietilo- α -(4-clorobencilo)- α -(2-dietiloamino-etilo)-malonato se separa en un embudo separador. El oxalato cristalino de este compuesto funde a 175-178°, después de recrystalizar de etanol/éter.

5

El dietilo- α -(4-clorobencilo)- α -(2-dietiloamino-etilo)-malonato se hidroliza con hidróxido potásico como descrito en el ejemplo 4; el ácido α -(4-clorobencilo)- α -(2-dietiloamino-etilo)-malónico obtenido funde, después de recrystalizar de agua, a 180-181°.

10

El ácido 2-(4-clorobencilo)-4-dimetiloamino-butírico se obtienen por descarboxilización del derivado del ácido malónico a 185° durante 5 minutos y cristaliza de éter.

Se cicliza, como descrito en el ejemplo 11, por tratamiento con ácido polifosfórico al 6-cloro-2-(2-dimetiloamino-etilo)-indano-1-on, que se transforma en su hidrocloreuro del P.F. 175-176°.

15

EJEMPLO 13

Al calentar una solución de 1- \int (2-piridilo)-metilo \int -2- \int 2-pirrolidino-(H)-etilo \int -indano-1-ol, que se obtiene por reacción del compuesto de litio de la α -picolina con 2- \int 2-piridina-(H)-etilo \int -indano-1-on con ácido clorhídrico, según el procedimiento del ejemplo 1, durante 1 hora, se obtiene el 3- \int (2-piridilo)-metilo \int -2- \int 2-pirrolidino-(H)-etilo \int -indano que se limpia por destilación.

25

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

A una solución enfriada de sodio dietílico- α bencilo-malonato, obtenido de 75 g de dietilo- α bencilo-malonato y 16 g de una mezcla de hidruro sódico y

30



aceite mineral (1:1) en 150 ml de toluol, se agrega una
solución toluólica de cloruro 2-pirrolidino-(N)-etílico.
Esta solución se obtiene agitando 61 g de hidrocioruro
del cloruro 2-pirrolidino-(N)-etílico en 200 ml de to-
5 luol con 50 ml de sosa caústica acuosa, que contiene 23
g de hidróxido sódico, y secado de la solución orgánica
sobre hidróxido potásico. La mezcla de reacción se ca-
lienta durante 6 horas agitando a 120°. El disolvente
orgánico se evapora entonces bajo presión reducida y
10 residuo se hierve al reflujo durante 7 horas con una
solución de 40 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua
y 300 ml de etanol. La mezcla se acidifica con ácido
clorhídrico conc. acuoso y se evapora bajo presión re-
ducida hasta secar. El residuo se calienta en el baño
15 de aceite subiendo lentamente la temperatura durante
1 hora a 180°; la descarboxilización ha terminado des-
pués de calentar durante 30 minutos a esta temperatura.
La mezcla se agita con 250 ml de etanol caliente, la so-
lución caliente se filtra y se evapora el disolvente;
20 se obtiene el hidrocioruro cristalino del ácido 2-ben-
cilo-4-pirrolidino-(N)-butírico del P.F. 178-182°.

El hidrocioruro obtenido se agrega agitando
en pequeñas porciones a 400 g de ácido polifosfórico
calentado a 100°. Esta temperatura se aumenta entonces
25 a 120° y se mantiene durante 30 minutos; la mezcla se
vierte entonces sobre hielo, se pone alcalina y se ex-
trae con éter. Después de retirar el disolvente orgá-
nico se destila el 2- [2-pirrolidino-(N)-etilo]-indano
-1-on a 148.152°/0,4 mm.

25 1245



EJEMPLO 14

El compuesto de litio de piridina 2-etílica con 2-[2-(4-metilo-1-piperacino)-etilo]-indano-1-on se reacciona según el procedimiento del ejemplo 7 y se
5 obtiene el 2-[2-(4-metilo-1-piperacino)-etilo]-1-[1-(2-piridilo)-etilo]-indano-1-ol, que, por calentamiento con ácido clorhídrico acuoso, se deshidrata al 2-[2-(4-metilo-1-piperacino)-etilo]-3-[1-(2-piridilo)-etilo]-indeno, que se limpia por destilación.
10

El material inicial se puede obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo 13 empleando las mismas cantidades de material inicial y sustituyendo el cloruro 2-pirrolidino-(N)-etílico por el cloruro 2-(4-metilo-1-piperacino)-1-etílico. El producto
15 intermedio, el hidrocioruro del ácido 2-bencilo-4-metilo-1-piperacino)-butírico, funde a 195-200° y se cicliza al 2-[2-(4-metilo-1-piperacino)-etilo]-indano-1-on del P.E. 168-170°/0,4 mm.

Una solución de 2-(2-dimetiloamino-etilo)-6-metoxi-indano-1-on en éter se vierte lentamente, en una atmósfera de nitrógeno, a una solución etérica del compuesto de litio de la α -picolina. La mezcla de reacción se descompone agregando agua, se extrae con éter
20 y el residuo de la solución etérica, que contiene el 2-(2-dimetiloamino-etilo)-6-metoxi-1-[2-(2-piridilo)-metilo]-indano-1-ol, se deshidrata por calentamiento con ácido clorhídrico acuoso; se obtiene el 2-(2-dimetiloamino-etilo)-5-metoxi-3-[2-(2-piridilo)-metilo]-indeno, que se limpia por destilación y, según el proce-
25
30



dimiento descrito en el ejemplo 3, se puede transformar en el maleato.

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

5

A una solución de 16,25 g de sodio en 288 ml de etanol se agregan lentamente 113,5 g de malonato dietílico a 50°. La solución de reacción clara se mezcla gota a gota con 110,7 g de cloruro 4-metoxi-bencilico y la mezcla de reacción se hierve al reflujo durante 1 hora. Después de filtrar y evaporar el disolvente se diluye el residuo con agua, el producto aceitoso se extrae con éter, la solución etérica se lava, se seca y se evapora el disolvente. El dietilo- α -(4-metoxi-bencilo)-malonato destila a 155-165°/0,75 mm; rendimiento 66,7 g.

10

15

A una suspensión hirviendo al reflujo de 6,1 g de hidruro sódico en 550 ml de toluol se agregan gota a gota y agitando 66,7 g de dietilo- α -(4-metoxi-bencilo)-malonato y la mezcla de reacción se hierve durante 1 hora al reflujo. Se agrega una solución de 31 g de cloruro 2-dimetilamino-etílico en toluol, la mezcla de reacción se calienta durante la noche y la solución toluólica se extrae entonces con ácido clorhídrico acuoso. La capa ácida se pone alcalina con amoniaco acuoso, se extrae con éter, se lava la solución etérica, se seca y se evapora el disolvente. Rendimiento: 77 g de dietilo- α -(4-metoxi-bencilo)- α -(2-dimetilamino-metilo)-malonato, cuyo hidrocloreuro funde a 145-147°.

20

25

30

Una mezcla de 73,4 g de dietilo- α -(4-metoxi-bencilo)- α -(2-dimetilamino-etilo)-malonato, 26,8 g de hidróxido potásico, 30 ml de agua y 143 ml de etanol

251245



se hierve durante 4 horas al reflujo y después se evapora bajo presión reducida. El residuo sólido se disuelve en una cantidad mínima de agua y se neutraliza con ácido acético bajo refrigeración exterior.

5 El ácido α - (4 - metoxi - bencilo) - α - (2 - dimetiloamino - etilo) - malónico obtenido se filtra, se lava con agua de hielo y etanol y se seca bajo presión reducida; P. F. 163 - 165°; rendimiento: 45,5g.

10 45,5 g. de ácido α - (4 - metoxibencilo) - α - (2 - dimetiloamino - etilo) - malónico se calienta, agitando, ocasionalmente a 180° hasta que el desarrollo de gas, una vez terminada la descarboxilización, haya finalizado. La fusión obtenida se diluye con aproximadamente 10 ml. de etanol y se agrega éter; el ácido 2 - (4 - metoxibencilo) - 4 - dimetiloamino - butírico cristaliza; P.F. 87°; rendimiento 33,7 g.

20 33,7 g. de ácido 2 - (4 - metoxibencilo)- 4 - dimetiloamino - butírico se vierten lentamente a 168 g. de ácido polifosfórico calentado a 90 - 120° y la mezcla de reacción se calienta durante 20 minutos a 140 - 150°. Se vierte entonces en agua de hielo, se neutraliza con carbonato potásico y con sosa cáustica acuosa 3 - n se pone fuertemente alcalina. Después de extraer con éter, se lava con agua la solución etérea, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente. El 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 6 - metoxi - indano - 1 - on obtenido se transforma en el hidrocloreuro del P.F. 225 - 227°; rendimiento 14,5 g.

25

30



251245

EJEMPLO 16

A una solución de butilatoterciario potásico, obtenido por solución de 4 g. de potasio en 300 ml. de butanol terciario libre de agua, se agregan gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, 15 g. de 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - indeno. Después se agregan 17 g. de piridina 2 - vinílica recién destilada a la solución de la sal potásica y la mezcla de reacción se hierve al reflujo durante la noche. La mayor parte del disolvente se retira bajo presión reducida, se agrega agua y el aceite precipitado se extrae con éter. La solución etérica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente y el residuo se destila bajo presión reducida. La piridina 2 - vinílica en exceso se retira bajo 15 mm. de presión y el 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - /2 - (2 - piridilo) - etilo_7 - indeno se destila a 175 - 180°/ 0,7 mm.

A una solución de 1 g. de 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - /2 - (2 - piridilo) - etilo_7 - indeno en 5 ml. de etanol se agrega a temperatura de ambiente 1 ml. de yoduro metílico; la mezcla de reacción se deja reposar durante 1 hora y entonces se filtran los cristales. El dimetoyoduro del 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - /2 - (2 - piridilo) - etilo_7 - indeno se recristaliza de una mezcla de etanol y agua y funde entonces a 235 - 237° (descomp.)

El material inicial se puede obtener como descrito en el ejemplo 6. El hidrocioruro obtenido se transforma disolviendo la sal en una cantidad mí-

251245



nima de agua, agregando amoniaco acuoso, extrayendo con éter, secando la solución etérica sobre sulfato sódico y evaporando el disolvente, en la base libre 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - indeno. P.F. 108-115°/ 1 mm.

5
El 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - indeno se puede sustituir por el 2 - (3 - dimetiloamino propilo) - indeno, obtenido por el procedimiento según el ejemplo 6, es decir, por reducción de solución etanólica del 2 - (3 - dimetiloamino - propilo) - indeno - 1 - on (ejemplo 19) con borohidruro sódico, deshidratación del 2 - (3 - dimetiloamino - propilo) - indeno - 1 - ol, obtenido por calentamiento de una solución de este compuesto en una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico conc. y transformación del hidrocioruro del 2 - (3 - dimetiloamino - etilo) - indeno obtenido en la base libre. Esta se transforma por tratamiento con butilato terciario, pótasico en butanol terciario, en la sal potásica y se reacciona, como arriba descrito, con piridina 2 - vinílica; se obtiene el 2 - (3 - dimetiloamino - propilo) - 3 - /2 - (2 - piridilo) - etilo_7 - indeno.

10
15
20

EJEMPLO 17

25
Por reacción de 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - metilo - indano - 1 - on con el compuesto de litio de piridina 2 - etílica según el procedimiento del ejemplo 7 se obtiene el 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - metilo - 1 - /1 - (2 - piridilo) - etilo_7 - indano - 1 - ol que, mediante trata-

30

251245



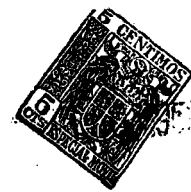
nimiento con ácido clorhídrico acuoso caliente, se deshidrata al 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 1 - metilo - 3 - (1 - (2 - piridilo) - etilo) - 7 - indeno.

5 El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

A una solución de 12,3 g. de sodio en 200 ml. de etanol, mantenida a 50°, se agregan lentamente 81 ml. de malonato dietílico y después gota a gota 100 g. de bromuro 1 - fenil - etílico. La mezcla de reacción se hierve durante 1 hora al reflujo, se filtra el cloruro sódico formado y se evapora el disolvente. El residuo se destila y da 83 g. de dietilo - α - (1 - feniletilo) - malonato; P.B. 165 - 170° / 18 mm.

15 El dietilo - α - (1 - feniloetilo) - malonato se agrega lentamente a una suspensión calentada de 17,5 g. de hidruro sódico y aceite mineral (mezcla 1:1) en 750 ml de toluol; la mezcla de reacción se calienta durante 1 hora al reflujo y se agrega una solución toluólica de 55 g. de cloruro 2 - dimetiloamino - etílico. La mezcla de reacción se hierve durante la noche al reflujo y después se extrae con ácido clorhídrico acuoso al 15 %. La solución ácida se pone alcalina con amoniaco y se extrae con éter. Después de retirar el éter se obtienen 93 g. de dietilo - α - (2 - dimetiloamino - etilo) - α - (1 - feniloetilo) - malonato, cuyo oxalato funde a 136 - 138°.

30 El éster se hidroliza hirviendo al reflujo durante 8 horas, con 27,7 g. de hidróxido sódico



5 en 45,5 ml. de agua y 186 ml. de etanol. Después de evaporar el disolvente orgánico se agrega una reducida cantidad de agua hasta que se forma una disolución total y agregando ácido clorhídrico conc. acuoso se forma el hidrocloruro. Bajo presión reducida se evapora el agua y el residuo se trata con etanol hirviendo para extraer el hidrocloruro. La solución orgánica separada se evapora y el residuo se descarboxiliza mediante calentamiento a 160° durante 15 minutos
10 y ulterior calentamiento a 180 - 190°, hasta terminar el desarrollo de gas. El residuo no cristalizado se disuelve en una pequeña cantidad de etanol caliente y se vierte en una suspensión de tierra de Fuller en etanol. La mezcla se filtra y después se agrega, agitando fuertemente, 600 g. de ácido polifosfórico calentado a 85°. La temperatura de reacción se mantiene durante la adición a 90 - 95° y después, durante 20 minutos, a 95- 100°.

Después de enfriar se vierte sobre hielo,
20 la solución se filtra y el filtrado se neutraliza con carbonato potásico. Se extrae con éter el 2 - (2 - dimetiloamino - etilo) - 3 - metilo - indano - 1 - on y después de evaporar el disolvente orgánico se destila; P.E. 135°/ 1 mm; rendimiento 31,5 g.

25 EJEMPLO 18

Una solución de 15 g de piridina 2 - e-
tílica seca en 25 ml. de bencol seco se agrega a una solución de 60 ml. de litio butílico en hexano, (correspondiente a 9 g. de litio butílico) enfriando a
30 25° y en una atmósfera de nitrógeno seco. Después



de 3 horas se agregan 12 g. de 2 - (2 - dime-
tiloamino - 2 - metilo - etilo) - indano - 1 - on en
25 ml. de benzol a 25°. La mezcla de reacción se
5 deja reposar durante 7 dias a temperatura de ambi-
ente, se agregan gota a gota 100 ml. de agua para
descomponer las sales de litio orgánicas, y se sepa-
ra la capa acuosa, La fase orgánica se extrae con
75 ml. de ácido clorhídrico acuoso 4 - n.

La solución ácida, que contiene el 2 -(2-
10 dimetiloamino - 2 - metilo - etilo) - 1 /I - (2 - pi-
ridilo) - etilo_7- indano - 1 - ol, se calienta so-
bre el baño de vapor y después se pone alcalina con
amoníaco acuoso, Después de la extracción con éter
se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato só-
15 dico y entonces se evapora. El residuo se destila ba-
jo presión reducida y se recoge la fracción que hier-
ve a 165 - 170°/ 0,2 mm. Esta fracción es una mez-
cla de cantidades aproximadamente iguales de los dos
racematos del 2 - (2 - dimetiloamino - 2 - metilo -
20 etilo) - 3 - /I - (2 - piridilo) - etilo_7 - indeno.

Las sales de esta mezcla se pueden obtener
según el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

Los dos racematos de la mezcla arriba men-
cionada se pueden separar como sigue: 5 g. de la
25 mezcla se disuelven en 20 ml. de etanol y se agre-
gan 3 ml. de yoduro metílico. En el plazo de 10
minutos cristaliza uno de los racematos del metoyodu-
ro del 2 - (2 - dimetiloamino - 2 - metilo - etilo)
- 3 - /I - (2 - piridilo) - etilo_7- indeno, que se
30 separa por filtración; P.F. 215° ()descomp.)



El segundo metoyoduro racémico, que no cristaliza, se puede obtener por evaporación del disolvente. La destilación de los metoyoduros separados a 170° / 0,2 mm. da los distintos racematos del 2 - (2-dimetiloamino - 2 - metilo - etilo) - 3 - /I - (2 - piridilo) - etilo_7- indeno.

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

300 g. de malonato dietilo - α - bencílico se agregan durante 30 minutos a una suspensión hirviendo al reflujo de 66 g. de hidruro sódico con aceite mineral (50 % de hidruro sódico) en 2000 ml. de toluol. Se hierve durante 1 hora al reflujo y entonces se agrega una solución de cloruro 2 - dimetiloamino - 2 - metilo - etílico en toluol (obtenida disolviendo 310 g. de hidrocloreuro del cloruro 2-dimetiloamino - 2 - metilo - etílico en 600 ml. de agua, poniendo la básica la solución acuosa y extrayendo con 1000 ml. de toluol secado sobre sulfato sódico). Se hierve al reflujo durante la noche, se enfría y la mezcla de reacción se extrae con ácido clorhídrico acuoso. El extracto ácido se pone alcalino con amoniaco y el aceite precipitado se extrae con éter. Después de secar se evapora el éter; quedan 396 g. de dietilo - α - bencilo - α - (2 - dimetiloamino - α - metilo - etilo) - malonato.

120 g. de dietilo - α - bencilo - α - (2 - dimetiloamino - α - metilo - etilo) - malonato se agregan agitando a 840 g. de ácido polifosfórico calentado a 100°.

251245



La temperatura se aumenta lentamente a 150 - 160° y se mantiene durante 30 minutos. Después se trata con agua de hielo, se pone la solución alcalina con carbonato potásico, y se extrae con éter.

5 Después de evaporar el éter se obtiene un residuo, cuyo componente principal es el 2 - (2 - dimetiloamino - α - metilo - etilo) - 2 - carboetoxi - indano - 1 - on. 75 g. de este residuo se hierven durante 4 horas al reflujó con 650 ml. de ácido clorhídrico acuoso 2 - n. La solución ácida se pone alcalina con amoniaco, se extrae con éter, el éter se evapora y el residuo se destila a 112 - 114°/ 0,23 mm. Esta fracción se transforma con clorohidrógeno etanólico en el hidrocloreuro y los cristales obtenidos se recristalizan de etanol; P.F, 194 - 196°. Por tratamiento con amoniaco se obtiene de ellos el 2 - (2 - dimetiloamino - 2 - metilo - etilo) - indano - 1 - on puro.

10

15

EJEMPLO 19

Una solución de 3,4 g; de piridina 2 - etílica en 50 ml. de éter se vierte agitando a temperatura de ambiente, en una atmósfera de nitrógeno seco, a 14 ml. de una solución 2,4 molecular de litio butílico en hexano. Se deja reposar durante 1 hora y se agrega entonces una solución de 2 g. de 2-(3-dimetiloamino - propilo) - indano - 1 - on en 10 ml. de éter. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche, se descompone después con agua y se extrae con 30 ml. de ácido clorhídrico acuoso 3 - n. El extracto ácido se calienta durante 1 hora en el baño de vapor, se pone alcalino con amoniaco acuoso y

20

25

30

251245

- 3



se extrae con éter. El extracto etérico se seca sobre sulfato sódico y el éter, así como la piridina 2-etílica en exceso, se retira por destilación a 15 mm. de presión, aumentando lentamente la temperatura del baño a 120°.

5

El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de benzol y se cromatografía en 30 g de óxido de aluminio. Se eluye con benzol, el eluado se evapora hasta secar y el 2-(3-dimetilamino-propilo)-3-[1-(2-piridilo)-etilo]-7-indeno obtenido se transforma en el amoníaco. Este se recristaliza de etanol y funde entonces a 154-155°.

10

El 2-(3-dimetilamino-propilo)-indeno-1-on, cuyo hidrocloreto funde a 118-120° y que en la reacción de arriba se emplea como material inicial, se puede obtener, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el ejemplo 11. El ácido α -bencilo- α -(3-dimetilamino-propilo)-malónico, formado como producto intermedio, funde a 204-205° (después de recristalizar de agua) y el ácido α -bencilo- α -(3-dimetilamino-propilo)-acético a 110° (después de recristalizar de etanol/éter).

15

20

EjemPlo 20

3 g de 4-cloro-2-(2-dimetilamino-etilo)-indano-1-on en 25 ml de éter se agregan, a temperatura de ambiente, a una solución del compuesto de litio de la 2-etilo-piridina, obtenida por adición de 28 ml de una solución 2,5-molecular de litio butílico en hexano a 7,5 g de 2-etilo-piridina en 50 ml de éter. Se deja reposar durante la noche y después de agregar agua gota a gota para descomponer los compuestos orgánicos metálicos. La capa orgánica se extrae con 85 ml de ácido clorhídrico acuoso 3 molecular y el extracto se calienta durante 1 hora en el baño de vapor.

25

30



5 La solución se pone alcalina con amoníaco acuoso, después se extrae con éter, se seca la capa etérica y se evapora el disolvente. El residuo se destila; un exceso en 2-etilo-piridina eventualmente existente se retira a 15 mm de presión y el 7-cloro-2-(2-dimetilamino-etilo)-3-[1-(2-piridilo)-etilo]-indeno desecado se recoge a 200-205°/0,5 mm.

10 2,8 g de la base libre se tratan con una solución de 1 g de ácido maleínico en etanol; la solución se evapora hasta secar y se obtiene el maleato del 1-cloro-2-(2-dimetilamino-etilo)-3-[1-(2-piridilo)-etilo]-indeno.

El material inicial se puede obtener de la siguiente manera:

15 A una solución de 36 g de sodio en 300 ml de alcohol abs. se agregan 290 ml de malonato dietílico. Agitando al reflujo se agregan en total 257 g de cloruro 2-clorobencílico a la solución. Se deja hervir durante algunas horas, entonces se filtra la solución y se evapora el disolvente. El residuo se diluye con la misma cantidad de agua, el material orgánico se extrae con cloroformo, la capa cloroformica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. 20 El residuo se destila a 195-205°/20 mm y da el dietilo- α -(2-clorobencilo)-malonato.

25 A una suspensión caliente de 39 g de hidruro sódico (al 50 %) en 1500 ml de toluol se agregan, gota a gota y agitando, 200 g de dietilo- α -(2-clorobencilo)-malonato. Después de haber hervido durante 1 hora al reflujo se agrega una solución toluólica de 98,5 ml de cloruro de 2-dimetilamino-etilo. La mezcla de reacción se hierve al reflujo durante la noche; la solución toluólica se extrae con ácido clorhídrico acuoso al 15 % y la capa acuosa 30



se pone alcalina con amoniaco acuoso. El material orgánico se extrae con éter, la solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Quedan 259 g de dietilo- α -(2-clorobencilo)- α -(2-dimetilamino-etilo)-malonato en bruto.

Una mezcla de 235 g de dietilo- α -(2-clorobencilo)- α -(2-dimetilamino-etilo)-malonato, 147 g de hidróxido potásico, 470 ml de etanol y 128 ml de agua se hierve durante 4 horas al reflujo y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una reducida cantidad de agua y cuidadosamente se neutraliza con ácido acético. El material cristalino se filtra, se lava con agua de hielo y etanol y da 160 g de ácido α -(2-clorobencilo)- α -(2-dimetilamino-etilo)-malónico, P.F. 123-125° (descomp).

El ácido α -(2-clorobencilo)- α -(2-dimetilamino-etilo)-malónico se descarboxiliza mediante calentamiento a 170-180° hasta terminar el desarrollo de dióxido de carbono. La fusión obtenida se enfría y se recrystaliza como éter; el ácido 2-(2-clorobencilo)-4-dimetilamino-butírico funde a 83°; rendimiento 75 g.

50 g de ácido 2-(2-clorobencilo)-4-dimetilamino-butírico se agregan lentamente a una temperatura de 95-100° a 250 g de ácido polifosfórico. La mezcla de reacción se calienta entonces durante 1 hora a 115-120° y se vierte en agua de hielo. Después de neutralizar con carbonato potásico sólido se extrae el material orgánico con éter, la capa etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se destila y da el 4-cloro-2-(2-dimetilamino-etilo)-indeno-1-on, P.F. 135-138°/1 mm.

El hidrocloreto funde a 220-221°.

251245



EJEMPLO 21

7 g de hidrocloreuro de 2-(2-dimetilamino-
otilo)-indeno y 7 ml de 2-acetilo se agregan lentamente y agitando a una solución de 3 g de hidróxido potásico en 100 ml de metanol. Se deja reposar y entonces se retira el disolvente bajo presión reducida, se agrega agua y se extrae con éter el 2- (2-dimetilamino, etilo)- 1 - \int 1-(2-piridilo)- 1 - etilideno \int -indeno deseado.

El disolvente se evapora, el residuo se disuelve en etanol y la solución se trata en presencia de 0,5 g de carbón de paladio (10 %) con hidrógeno hasta que se haya absorbido 1 molécula de hidrógeno. El catalizador se filtra, el disolvente se retira mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se destila. Se obtiene el 2- (2-dimetilamino-otilo)- 3 - \int 1- (2- piridilo)-etilo \int -indeno del P.M. 165-175° / 0,5 mm.

Si el hidrocloreuro de 2- (2-dimetilamino-otilo)- indeno se sustituye por el hidrocloreuro de 2- (3-dimetilamino-propilo)- indeno (Ejemplo 16), se obtiene el 2- (3-dimetilamino-propilo)- 3 - \int 1- (2- piridilo)- etilo \int - indeno.

EJEMPLO 22

Los compuestos de 3- \int (2-piridilo)-alquilo bajo \int - 2 - (amino terciario- alquilo bajo) - indeno se pueden elaborar a preparados farmacéuticos.

Así se puede el maleato de 2- (dimetilamino-otilo)-3- \int 1-(2-piridilo)-otilo \int -indeno elaborar a tabletas que contengan 0,002 g ...

251245-3



del componente activo, como sigue:

Componentes:

	Maleato del 2-(2-dimetiloamino - etilo)- 3- \int I - (2- piridilo)- etilo_7- indeno	200 g.
5	Lactosa (Spray secado)	13546 g.
	Estearato de magnesio	87 g.
	Talco	875 g.
	Almidón de trigo	875 g.
	Estearato polixietilénico	79 g.
10	Carbowax 6000 (micropulverizado)	875 g.
	Azucar en polvo	875 g.
	Acido salicílico coloidal	87,5 g.

Todos los componentes se criban a través de una criba Nr. 40 de acero inoxidable en un mezclador y se mezcla durante 30 minutos. El granulado se prensa a 100 000 tabletas empleandose un punzón cóncavo con contrapunzón con 10/32" \emptyset

Las tabletas con un núcleo, que son adecuadas para un efecto prolongado y que como componente activo contienen 0,0001 g de maleato de 2-(2-dimetiloamino-etilo)-3- \int 1-(2-piridilo)-etilo_7-indeno y un envoltente para la disolución inmediata que contiene 0,0001 del mismo componente activo, se pueden preparar de la siguiente manera:

Componentes para el núcleo:

	Maleato de 2-(2-dimetiloamino-etilo)- 3- \int 1-(2-piridilo)-etilo_7-indeno	1 g
	Lactosa (Spray secado)	29 g
	Cera de Castor	19,75 g
30	Acido estearínico	19,75 g



Monoestearato de glicol polietilénico 4000	3 g
Talco	1,5 g
Estearato de magnesio	1,0 g

5 En la caldera de vapor se funde una mezcla de cera de Castor, ácido estearínico y monoestearato de glicol polietilénico 4000. Una mezcla fina de maleato de 2-(2-dimetilamino-etilo)-3- [1-(2-piridilo)-etilo]-indeno con lactosa se suspende en la fusión y ésta se hace copos y se coloca en un refrigerador. Los copos se pasan sobre el oscilador por una criba del Nr. 20, se mezclan con el talco y el estearato de magnesio y se prensa empleando punzones de 8/32" Ø a núcleos del peso de 0,075 g.

Componentes para el envoltente:

15	Maleato de 2-(2-dimetilamino-etilo)-3- [1-(2-piridilo)-etilo]-indeno	1 g
	Tragacanth	3,3 g
	Glicol polietilénico 6000	6,8 g
	Lactosa (Spray secado)	157,08 g
20	Talco	5,1 g
	Estearato de magnesio	1,7 g
	MFC azul Nr. 1	0,02 g
	Alcohol 3A al 50 %	q.s.

25 El tragacanth, lactosa, talco y estearato de magnesio se prensan a través de una criba Nr. 20 y se mezclan bien. El carbowax se disuelve en aprox. 500 ml de alcohol y se agrega la solución del color en 50 ml de agua. La mezcla se mezcla con este líquido hasta que se formen granulados que, a 80°, se secan hasta un contenido de humedad de un 3%. El granulado se pasa por

30



una criba del Nr. 20 el maleato de 2-(2-dimetilamino)-3- [1-(2-piridilo)-etilo]-indeno se mezcla con una pequeña parte del granulado y después se adiciona. Se prensa un envoltente de 0,175 g de peso alrededor del núcleo arriba descrito empleándose punzones con un diámetro de 11/32" para un peso total de las tabletas de 0,25 g.

Las soluciones inyectables, que contengan 1 mg por ml de 2-(2-dimetilamino-etilo)-3- [1-(2-piridilo)-etilo]-indeno se pueden preparar como sigue:

Componentes:

Maleato de 2-(2-dimetilamino-etilo)-

3- [1-(2-piridilo)-etilo]-indeno 1 g

Acido láctico 18 g

15 Hidróxido sódico 4,14 g

Cloruro sódico 1,52 g

Sulfato sódico 1 g

Sal bisódica del ácido etileno-diamina-tetraacético 0,1 g

20 Agua Q.s. 1000 ml

El ácido láctico y el hidróxido sódico se agregan a 40 ml de agua de inyección. La sal bisódica del ácido etilendiamina-tetraacético, el maleato de 2-(2-dimetilamino-etilo)-3- [1-(2-piridilo)-etilo]-indeno, el cloruro sódico y el sulfato sódico se agregan en esta secuencia. Se introduce nitrógeno a través de la solución. La solución se carga en ampollas que en un autoclave se esterilizan durante 30 minutos a 1,6 atm. a 115°.



N O T A

251245

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patente Norteamericanas: de fecha 12 de agosto de 1958 número 754.526; 30 de noviembre de 1958 número 771.225; 10 de febrero de 1959 número 792.263 y 5 de mayo de 1959, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS INDÉNICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

15 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos indénicos, caracterizado porque los 2-(amino terc.- alquilo bajo)-3-(piridilo-alquilo bajo)-indenos, sus sales de adición de ácido, N-óxidos y compuestos amónicos se obtienen, si:

20 a) los compuestos de 1-piridilo-alquilo bajo-2-(Z-A')-indano, en los que el anillo piridínico y benzóico están sin sustituir o sustituidos y donde Z está por un grupo de amino terciario o un resto transformable en este grupo y A' por un grupo de alquileo con 1 - 25 7 átomos de carbono y que en el anillo 5 del indano está sustituido por un grupo hidroxílico, se tratan con agentes disociadores de agua y en caso dado un resto transformable en grupo de amino terciario se transforma

30



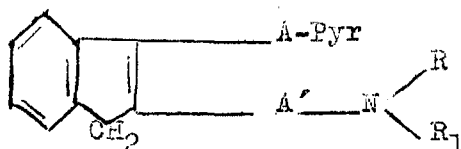
en este grupo, ó

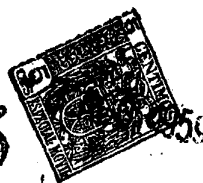
b) un pirídilo-alquilo bajo-2-indeno, cuyo núcleo benzólico y piridinico están en caso dado sustituidos y que en la posición 2 está sustituido por el grupo Z-A', donde A' y Z tienen el significado señalado, para la transposición de la doble unión en la posición 1,2 se trata y/ó calienta con ácidos o bases fuertes y, si el compuesto obtenido contiene un resto transformable en un grupo amínico terciario este se transforma en dicho grupo amínico terciario o

c) un 1-(pirídilo-alquilideno bajo-2-(Z-A'))-indeno, donde Z y A' tienen el significado mencionado se trata con agentes reductores y, si el compuesto obtenido contiene un resto transformable en un grupo amínico terciario, éste se transforma en dicho grupo amínico terc., ó

d) un 2-(Z-A')-indeno, donde Z y A' tienen el significado indicado, se condensan con una piridina de alquenoílo bajo y, si el compuesto obtenido contiene un resto transformable en un grupo amínico terciario éste se transforma en dicho grupo amínico terciario, y, si se desea, las bases terciarias obtenidas se transforman en sus sales de adición de ácido, N-óxidos ó compuestos cuaternarios.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque se preparan indenos de la fórmula

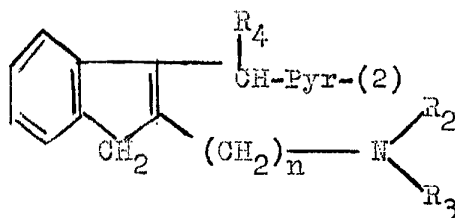




donde A significa un grupo alquilénico bajo saturado,
 recto o ramificado, A' un grupo de alquileo bajo satu-
 rado, recto o ramificado con 2 - 3 átomos de carbono
 en cadena recta entre el núcleo indénico y el aminoni-
 5 trógeno y Pyr un anillo piridínico en caso dado susti-
 tuído, y donde T y R₁ representan grupos de alquilo
 bajo o juntos con el aminonitrógeno forman un anillo
 heterocíclico que también puede contener otros átomos
 hetericos, tal como nitrógeno, oxígeno, azufre, ó sus-
 10 tituyentes, tales como grupo de alquilo bajo, sus sa-
 les de adición de ácido, N-óxidos y compuestos amóni-
 cos cuaternarios.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1ª
 caracterizado porque se preparan indenos de la fórmula

15

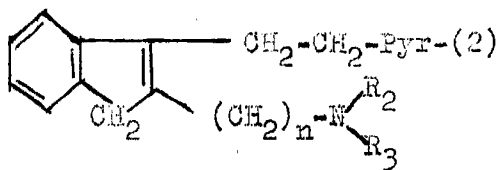


20

donde n es igual a 2 ó 3, R₂ y R₃ significan restos de
 alquilo bajo con átomos de carbono, especialmente meti-
 lo, sus sales de adición de ácido, N-óxidos y compues-
 tos amónicos cuaternarios.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1ª
 caracterizado porque se preparan indenos de la fórmula

25



donde n es igual a 2 ó 3 y R₂ y R₂ significan restos

251245



de alquilo bajo con 1-3 átomos de carbono, sus sales de adición de ácido, N-óxidos y compuestos amónicos cuaternarios.

5 5.- "Procedimiento para la obtención de nuevos productos indénicos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 3 AGO. 1959
CIBA, SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
P.P.