

308 210

16



C07D03900

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 1915/I. 37/LI/AR.

Int. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

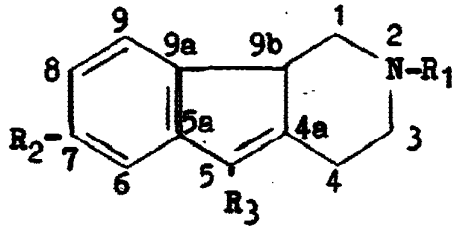
sobre:

Procedimiento para la obtención de compuestos
piridínicos.

Solicitante:

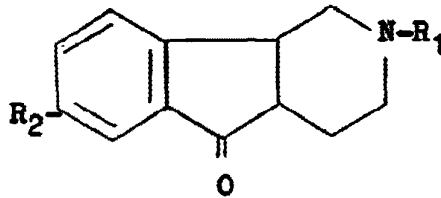
SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la obtención de compuestos piridínicos,
concretamente derivados del 1,3,4,9b-tetrahidro-2H-in-
deno[1,2-c]piridina de fórmula general I,



5 en la que R₁ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, o un radical bencilo, R₂ significa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y
 10 R₃ significa un radical fenilo que puede estar sustituido por halógeno, alquilo inferior, metoxi o metiltio, el radical bencilo, piridilo, piridilmetilo o tienilo.

Este procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar una 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin(5)-ona de fórmula general II,



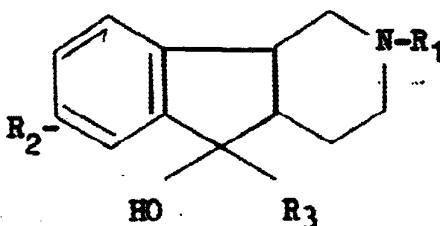
II

20 en la que R₁ y R₂ tiene el significado arriba indicado con un compuesto de metal orgánico de fórmula general III,



III

25 en la que R₃ tiene el significado arriba indicado y Me significa un átomo de litio o un radical de magnesio halógeno, se hidroliza el producto de la reacción, el derivado de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin(5)-ol resultante de fórmula general IV,



5

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados.

Este compuesto IV, se deshidrata, con lo cual resultan compuestos de fórmula I.

10

Un método ventajoso para efectuar el procedimiento del invento consiste en añadir por gotas una solución de un compuesto II en un disolvente orgánico anhidro a una solución del compuesto III en el mismo disolvente o en otro disolvente anhidro y agitar a continuación la mezcla de la reacción durante aproximadamente una hora a $0 - 20^{\circ}\text{C}$ o calentarla hasta ebullición durante algún tiempo para completar la reacción. Después de hidrolizar con solución acuosa de cloruro amónico en frío, se extrae la mezcla de la reacción con un disolvente orgánico y se aísla y purifica. Disociando agua, por ejemplo mediante calentamiento con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, o con ácidos orgánicos fuertes, anhídrido acético, cloruro tionílico u oxiclорuro fosfórico, con lo cual se obtienen compuestos I.

15

20

25

30

Los compuestos I se obtienen de los compuestos IV, por ejemplo haciendo reaccionar 2-metil-5-fenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno o tolueno, con un éster alquílico del ácido clorofórmico mientras se calienta y disociando el radical alcoxi-carbonilo del compuesto 2-alcoxi-carbonilo aislado, el que opcionalmente puede haber sido purificado



por cristalización, mediante calentamiento en una solución alcohólica básica, preferentemente con hidróxido potásico en n-butanol.

5 Los compuestos I con sustancias básicas; con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales estables las que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, malónico, fumarico, maléico, tartárico, málico, naftaleno-1,5-disulfónico, 10 ciclohexanocarboxílico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico.

15 Los compuestos I poseen valiosas propiedades farmacodinámicas y pueden, por lo tanto, usarse como medicamentos. Se distinguen por sus propiedades sedantes y neurolépticas, por ejemplo una acción potenciadora de la narcosis, inhibición de las reacciones condicionadas y emocionales y la actividad motora, siendo su toxicidad baja. Estas propiedades son especialmente pronunciadas en el caso de la 2-metil-5-fenil-1,3, 20 4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina. Además, los compuestos poseen propiedades adrenolíticas. Se administran preferentemente en forma de sus sales hidrosolubles y fisiológicamente aceptables.

25 Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para administrarse en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales apropiadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

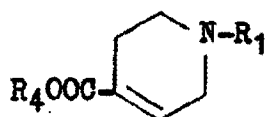
30 tabletas y gráneas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;



soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes o aromatizantes.

Los compuestos II son nuevos y pueden producirse como sigue: Se hace reaccionar un éster alquílico del ácido 1-alquil o 1-bencil- Δ_3 -isonipecotínico de fórmula VI,



VI

en la que R_1 tiene el significado antes indicado y R_4 significa un radical alquilo inferior, con un compuesto de Grignard de fórmula VII,



VII

en la que R_2 tiene el significado antes indicado, se hidroliza el producto de la reacción y se cicliza el derivado del éster alquílico del ácido isonipecotínico resultante de fórmula VIII,



VIII

en la que R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados antes indicados,



para dar un compuesto II ya sea mediante el ácido libre y el cloruro de ácido con cloruro aluminico o directamente con ácido polifosfórico.

5 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados centígrado y son sin corregir.

EJEMPLO 1 : 2-metil-5-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno-
[1,2-c]piridina.

10 a) 2-metil-5-fenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-(5)-ol.

15 Se añade por gotas a la temperatura ambiente una solución de 5,04 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-(5)-ona en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto a una solución de bromuro fenilo-magnésico producida de
1,46 g de limaduras de magnesio y 9,4 g de bromobenceno en 25 cc de éter absoluto. Luego se hierve durante 2 horas a la temperatura de reflujo, se enfría la mezcla de la reacción y luego se vierte en 100 cc de una solución de cloruro amónico al 10 %. Se sacude la mezcla con cloruro metilénico, se seca sobre sulfato magnésico, se evapora la solución y se cristaliza el residuo de etanol. Punto de fusión 190-191°.

20 b) 2-metil-5-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

25 Se hierven al reflujo durante una hora 4,6 g del compuesto obtenido en la sección a) juntamente con una mezcla de 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y 20 cc de agua. Luego se evapora la mezcla a vacío y se recrystaliza el residuo de etanol. El hidrocioruro tiene un punto de fusión de 211-212° (descomposición). La base producida del hidrocioruro funde a 113-114° después de recrystalizar de isopropanol.

30



La 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-piridina-(5)-ona usada como material inicial se produce como sigue:

5 Se añade por gotas mientras se agita a -15° a -10° una solución de 69,5 g de éster metílico del ácido 1-metil- Δ_3 -isonipecotínico en 150 cc de éter a una solución de bromuro de fenilo-magnesio producida de 21,8 g de limaduras de magnesio, 140 g de bromobenceno y 500 cc de éter. Luego se agita durante otra media hora a -10° , se vierte la mezcla en un litro de una solución de cloruro amónico al 20 %, se separa la capa de éter y se agita enérgicamente con un litro de ácido clorhídrico al 5 % frío. Se alcaliniza el extracto acuoso con carbonato potásico mientras se enfría bien y luego se extrae una vez mas con éter. Después de secar sobre sulfato magnésico se separa el éter por destilación y se destila el residuo en alto vacío. El éster metílico del ácido 1-metil-3-fenil-isonipecotínico (una mezcla de estereoisómeros) destila a $135-136^{\circ}/0,5$ mm Hg. $n_D^{22} = 1.5235$.

15 Se calientan 60 g de este compuesto con 325 cc de ácido clorhídrico al 20 % durante dos horas, con lo cual se destilan lentamente 125 cc. Luego se evapora a vacío y se seca bien el residuo. Luego se cubre el residuo con 150 cc de cloruro tiónílico y se agita la solución durante 2 horas a la temperatura ambiente. Luego se separa el exceso de cloruro tiónílico por destilación a vacío, se disuelve el residuo en 350 cc de tetracloroetano, se destilan 100 cc a vacío, con el fin de separar completamente el cloruro tiónílico se añaden luego 67 g de cloruro aluminico a 40° y se agita durante una hora. Luego se vierte la mezcla de la reacción en un litro de ácido clorhídrico aproximadamente 1-n. Se sacude la solución dos

20
25
30



5 veces con éter, el cual se desecha, luego se alcaliniza con una solución de hidróxido potásico al 50 % y a continuación se extrae tres veces con éter. Después de secar sobre sulfato magnésico y de evaporar el éter, se recristaliza el residuo cristalino de hexano. La 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona tiene un punto de fusión de 94-95°.

EJEMPLO 2: 2-metil-5-bencil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

10 Se añade una solución de 12,08 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona en 150 cc de anisol a una solución de cloruro de bencilo-magnesio producida de 7,3 g de limaduras de magnesio, 38 g de cloruro bencílico y 150 cc de éter. Luego se separa el éter por destilación, se hierve a continuación al reflujo durante 16 horas, se enfría la mezcla de la reacción, se vierte en 500 cc de solución de cloruro amónico al 10 % y se extrae con éter. Se extrae la solución de éter tres veces, cada vez con 50 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se añaden 100 cc de ácido clorhídrico concentrado a este extracto y se hierve al reflujo durante una hora. Luego se enfría, se separa el hidrocioruro precipitado por filtración, se seca y se recristaliza en metanol. El hidrocioruro de 2-metil-5-bencil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina funde a 238° (descomposición). El citrato funde a 135-137° (descomposición).

Ejemplo 3 : 2-metil-5-[piridil-(2)-metil]-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

a) 2-metil-5-[piridil-(2)-metil]-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol.

30 Se añaden por gotas a la temperatura ambiente 9,5 g



de 2-metil-piridina a una solución de fenilo-litio producida de 1,4 g de litio, 15,7 g de bromobenceno y 75 cc de éter. Luego se calienta al reflujo durante 30 minutos, después de lo cual se enfría y se añade por gotas una solución de 10,06 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se hierve luego al reflujo durante otra hora, se enfría una vez más y se vierte la mezcla en 250 cc de ácido clorhídrico 2-n. Se sacude la solución con éter, el cual se desecha, luego se alcaliniza con solución de hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico. Después de secar sobre carbonato potásico y de evaporar el disolvente se cromatografía el residuo sobre 750 g de óxido aluminico (según Brockmann), con lo cual se eluye con cloruro metilénico. Los primeros 600 cc aún contienen material inicial, los siguientes 3,5 litros contienen el 2-metil-5-[piridil-(2)-metil]-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol oleoso. Se disuelven 9,6 g de este aceite en 25 cc de metanol. Luego se añaden 9,3 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico y se disuelven completamente por calentamiento. Al enfriar el naftaleno-1,5-disulfonato ácido cristaliza inmediatamente; después de recrystalizar de agua funde a 245-250° (descomposición).

b) 2-metil-5-[piridil-(2)-metil]-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Se hierven al reflujo durante una hora 15 g de la sal obtenida de acuerdo con el Ejemplo 3 a) juntamente con 150 cc de ácido clorhídrico al 20 %. Luego se enfría, se alcaliniza la mezcla con una solución de hidróxido sódico al 40 %, se separa el sodio del ácido naftaleno-1,5-disulfónico, difícilmente soluble, por filtración y se sacude con cloruro metilénico.



5 nico. Después de secar sobre sulfato sódico y de evaporar el disolvente se disuelve la base oleosa en 10 cc de etanol y se añade la cantidad de ácido clorhídrico calculada para la formación del monohidrocloruro (por ejemplo 6,7 g de base; 12,1 cc de ácido clorhídrico 2-n). Luego se evapora hasta sequedad a vacío y se recristaliza el residuo de etanol. El hidroclo-
10 ruro de 2-metil-5-[piridil-(2)-metil]-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina tiene un punto de fusión de 205° (descomposición).

El fumarato ácido funde a 181-182° (descomposición) después de cristalizar de etanol.

EJEMPLO 4 : 2-metil-5-p-clorofenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-in-
deno[1,2-c]piridina.

15 a) 2-metil-5-p-clorofenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol.

20 Se añade un granito de yodo y 5 cc de una solución de 65 g de p-cloro-bromobenceno en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 8,02 g de magnesio en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto: Se calienta hasta que comienza la reacción, se separa el baño de calentamiento y se añade por gotas el resto de la solución de modo que la solución de la reacción hierva continuamente. Luego se calienta al reflujo hasta que todo el magnesio se haya disuelto (aproximadamente una hora), se enfría a la temperatura ambiente, se añaden 50 cc de cloruro metilénico y luego se enfría a -50°. Se añade por gotas una solución de 20,1 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona en 50 cc de cloruro metilénico a la misma temperatura mientras se agita bien y a continuación se sigue agitando durante otra hora a 0-20°. Luego se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 80 g

25

30



de cloruro amónico en 300 cc de agua y 200 g de hielo. Después de extraer tres veces con cloruro metilénico se secan los extractos combinados sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente. Se recristaliza el residuo de acetona. Punto de fusión 162-164°.

b) 2-metil-5-p-clorofenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno/1,2-c/piridina.

Se calientan al reflujo 5 g del compuesto obtenido en la sección a) que antecede durante una hora juntamente con 25 cc de ácido clorhídrico metanólico 2.5-n. Se evapora a vacío y se recristaliza el residuo dos veces de etanol. El hidrocloreto funde a 224-230° (descomposición). La base producida del hidrocloreto funde a 106-107° después de cristalizar de hexano.

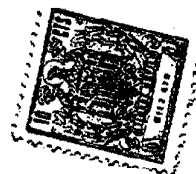
EJEMPLO 5 : 2-metil-5-m-clorofenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno/1,2-c/piridina.

a) 2-metil-5-m-clorofenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno/1,2-c/piridin-(5)-ol.

Este compuesto se produce en forma análoga a la del compuesto del Ejemplo 4 a); se usa m-clorobromobenceno en lugar de p-clorobromobenceno. Punto de fusión 185-187° de etanol.

b) 2-metil-5-m-clorofenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno/1,2-c/piridina.

Se calientan al reflujo 5 g del compuesto obtenido en la sección a) que antecede durante una hora juntamente con 25 cc de ácido clorhídrico metanólico 2.5-n. Después de evaporar a vacío se disuelve el residuo en agua, se alcaliniza la solución con solución de hidróxido sódico y se sacude con cloruro metilénico. Después de secar el extracto sobre carbona-



to potásico y de evaporar el disolvente se destila el residuo a alto vacío. Se disuelve el aceite viscoso que destila a 0,05 mm Hg y a una temperatura de baño de 150-200° en etanol y se añade la cantidad calculada de ácido maléico. El maleato ácido cristaliza al enfriar; después de recrystalizar de etanol el maleato funde a 147-148°.

EJEMPLO 6 : 2-metil-5-o-tolil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno-
[1,2-c]piridina.

a) 2-metil-5-o-tolil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
no[1,2-c]piridin-(5)-ol.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), usándose o-bromotolueno. Punto de fusión 171-172° de acetato etílico.

b) 2-metil-5-o-tolil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno-[1,
2-c]piridina.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b). El hidrocloreuro funde a 233-237° (de composición) de etanol.

EJEMPLO 7 : 2-metil-5-p-metiltio-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-
2H-indeno[1,2-c]piridina.

a) 2-metil-5-p-metiltio-fenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-(5)-ol.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), usándose p-bromo-tioanisol. Punto de fusión 174-176° de acetato etílico.

b) 2-metil-5-p-metiltio-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-
-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b). El hidrocloreuro funde a 189-191° (de composición) de isopropanol.



EJEMPLO 8 : 2-metil-5-piridil-(2)-1,3,4,9b-tetrahydro-2H-in-
deno[1,2-c]piridina.

a) 2-metil-5-piridil-(2)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-
indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol.

5 Se añade por gotas una solución de 8,9 g de bromuro
n-butílico en 20 cc de éter en una atmósfera de nitrógeno a
una suspensión de 0,98 g de alambre de litio finamente pulve-
rizado en 50 cc de éter absoluto mientras se agita bien a
-10° y se sigue agitando hasta que el litio esté disuelto.

10 Después de enfriar a -50° se añade por gotas una solución de
8,7 g de 2-bromo-piridina en 10 cc de éter en el transcurso
de 15 minutos y seguidamente se añade por gotas una solución
de 10,1 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-
-c]piridil-(5)-ona en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto.

15 Después de agitar durante dos horas a -40° se aumenta la
temperatura a 20°, se vierte la mezcla de la reacción en 200
cc de una solución de cloruro amónico al 10 % y se sacude la
mezcla una serie de veces con éter. Después de secar los ex-
tractos combinados sobre sulfato magnésico y de evaporar el
20 disolvente se recristaliza el residuo primero de acetona y
luego dos veces de hexano. Punto de fusión 119-120°.

b) 2-metil-5-piridil-(2)-1,3,4,9b-tetrahydro-2H-inde-
no[1,2-c]piridina.

25 Se calientan 2,9 g del compuesto obtenido en la sec-
ción a) que precede hasta 120° durante una hora juntamente
con 15 g de ácido bencenosulfónico. Luego se añaden 50 cc
de agua a la mezcla de la reacción, se separan las hojuelas
no disueltas por filtración, se alcaliniza la solución con
una solución de hidróxido sódico al 40 % y se sacude una se-
30 rie de veces con cloruro metilénico. Después de secar los



extractos combinados sobre sulfato magnésico y de evaporar el disolvente se destila el residuo en un alto vacío. Se disuelve en acetona el aceite viscoso que destila a 0,02 mm Hg y a una temperatura de baño de 135-160° y se añade la cantidad calculada de ácido maléico para la formación del maleato ácido. El maleato cristaliza al enfriar. Primero se recristaliza éste de acetona y luego de etanol y cristaliza con 1/2 molécula-gramo de agua de cristalización. El maleato hemihidrato funde a 135-137° (descomposición); sinteriza por encima de los 133°.

EJEMPLO 9 : 2-metil-5-tienil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno/1,3-c/7piridina.

a) 2-metil-5-tienil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno/1,2-c/7piridin-(5)-ol.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a), usándose α -bromo-tiofeno. Punto de fusión 188-190° de acetato etílico.

b) 2-metil-5-tienil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno/1,2-c/7piridina.

Se calientan al reflujo 5 g del compuesto obtenido en la sección a) que antecede en 30 cc de isopropanol juntamente con 4 g de ácido benceno-sulfónico durante una hora. Después de enfriar se separa el benceno-sulfonato cristalizado por filtración y se recristaliza de etanol. El benceno-sulfonato funde a 158-160°. La base producida del benceno-sulfonato funde a 72-73° después de cristalizar de pentano.

EJEMPLO 10 : 7-cloro-2-metil-5-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno/1,2-c/7piridina.

a) 7-cloro-2-metil-5-fenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno/1,2-c/7piridin-(5)-ol.



Se añade un granito de iodo y 5 cc de una solución de 53,4 g de bromobenceno en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 8,02 g de magnesio en 25 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta hasta que empieza la reacción, se separa el baño de calentamiento y se añade el resto de la solución por gotas de modo que la mezcla de la reacción hierva continuamente. Luego se calienta al reflujo hasta que todo el magnesio esté disuelto (aproximadamente una hora), se enfría luego a la temperatura ambiente, se añaden 50 cc de cloruro metilénico y luego se enfría a -50° . Se añade por gotas una solución de 23,6 g de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona en 50 cc de cloruro metilénico mientras se agita bien a la misma temperatura y luego se agita durante otra hora a $0-20^{\circ}$. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 80 g de cloruro amónico en 300 cc de agua y 200 g de hielo. Después de extraer tres veces con cloruro metilénico se secan los extractos combinados sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente. Se recrystaliza el residuo de metanol. Punto de fusión $210-214^{\circ}$ (descomposición).

b) 7-cloro-2-metil-5-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Se calientan al reflujo 5 g del compuesto obtenido en la sección a) que antecede durante una hora juntamente con 25 cc de ácido clorhídrico metanólico 2.5-n. Se evapora en un vacío y se recrystaliza el residuo de isopropanol. El hidrocioruro funde a $217-222^{\circ}$ (descomposición). La base producida del hidrocioruro funde a $120-123^{\circ}$ después de cristalizar de acetato etílico.

La 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-



[1,2-c]piridin-(5)-ona usada como material inicial se produce como sigue:

Ester metílico del ácido 1-metil-3-p-clorofenil-isonipecotínico (mezcla de estereoisómeros).

5

Se añade un granito de iodo y 25 cc de una solución de 421 g de p-cloro-bromobenceno en 600 cc de tolueno y 200 cc de tetrahidrofurano a una suspensión de 51 g de magnesio en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta hasta que empieza la reacción, luego se separa el baño de calentamiento y se agrega el resto de la solución de modo que la solución de la reacción hierva continuamente (aproximadamente una hora), con lo cual la temperatura sube de 70° a 110°. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción al reflujo durante otra hora mientras se agita. Después de enfriar la solución de Grignard a -15°, se vierte por gotas una solución de 155 g de éster metílico del ácido 1-metil- Δ_3 -isonipecotínico en 200 cc de tolueno absoluto bajo la superficie de la solución de Grignard mientras se agita bien durante el curso de 2 horas, se sigue agitando durante otra hora a -15° y luego se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 300 g de cloruro amónico en 1000 cc de agua y 1000 g de hielo. Después de añadir 1000 cc de éter y de filtrar a través de tierra de diatomeas altamente purificada se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa otras dos veces con éter. Luego se extraen los extractos orgánicos con 2000 cc de ácido clorhídrico n, luego tres veces, cada vez con 1000 cc de agua, se alcalinizan los extractos acuosos con solución de hidróxido sódico mientras se enfría bien y se extraen tres veces con un total de 2500 cc de cloruro metilénico. Después de secar los extractos combinados sobre sulfato magnésico y de evapo-

10

15

20

25

30



rar el disolvente se destila el residuo. La fracción que destila a una presión de 0,1 mm Hg y a 135-150° se destila luego una vez más en un matraz Vigreux. La mezcla de estereoisómeros destila a 118-125°/0,02 mm Hg en forma de un aceite de color amarillo claro. $n_D^{25} = 1.5329$.

7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona.

Se calientan hasta 180° 40 g del éster metílico obtenido en el párrafo que precede durante 4 horas juntamente con 400 g de ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la mezcla de la reacción en 1000 cc de agua y se ajusta el valor pH de la solución a 8 con solución de potasa caústica al 40% mientras se añade hielo. Luego se extrae la mezcla de la reacción tres veces con éter, se secan los extractos combinados sobre carbonato potásico y se evapora el disolvente. Luego se destila el residuo en una atmósfera de nitrógeno, con lo cual el compuesto destila a 120-128°/0,02 mm Hg en forma de un aceite amarillo y cristaliza al enfriar. Punto de fusión 82-84° de hexano. El compuesto se oxida rápidamente en solución.

Hidrocloruro: punto de fusión 220-223° (descomposición) de etanol.

EJEMPLO 11: 2,7-dimetil-5-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

a) 2,7-dimetil-5-fenil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 13 a), usándose 21,5 g de 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona. Punto de fusión 189-191° de acetato etílico.



b) 2,7-dimetil-5-fenil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno-
[1,2-c]piridina.

Este compuesto se produce en forma análoga a la descri-
ta en el Ejemplo 13 b). El hidrocioruro funde a 220-230°
(descomposición) de etanol.

La 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-
c]piridin-(5)-ona usada como material inicial se produce en
forma análoga a la de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro
-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona (véase el Ejemplo 13).

Ester metílico del ácido 1-metil-3-p-tolil-isonipeco-
tínico (mezcla de estereoisómeros).

Este compuesto se produce de 376 g de p-bromotolueno
y 155 g de éster metílico del ácido 1-metil- Δ_3 -isonipecotí-
nico. Punto de ebullición 125-130°/0,08 mm Hg. $n_D^{22} = 1.5215$.

2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-g]
piridin-(5)-ona.

Punto de fusión 90-91° de acetato etílico.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte-
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento se refiere a unas Solicitudes de Patentes, presenta-
das en Suiza, con fechas 17 de enero de 1964 n° 492/64; 18 de
septiembre de 1964 n° 12187/64; 20 de octubre de 1964 n°
13571/64 y 20 de octubre de 1964 n° 13572/64; accogiéndose por
lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Interna-
cionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del
referido invento, y por lo que se solicita Patente de Inven-

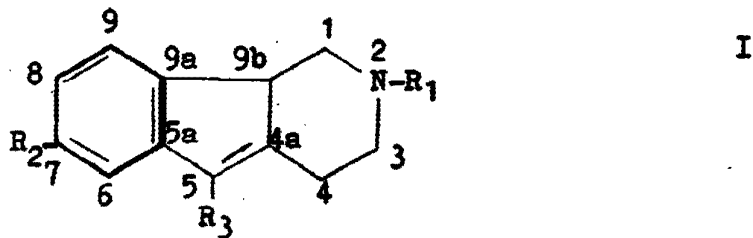


ción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS PIRIDINICOS; caracterizándose por lo siguiente:

5

18.- Procedimiento para la obtención de compuestos piridínicos, concretamente del 1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina de fórmula general I,

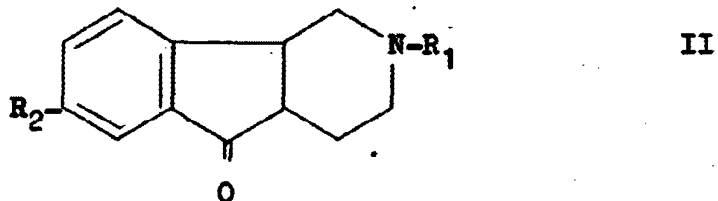
10



15

en la que R₁ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive o un radical bencilo, R₂ significa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono inclusive y R₃ significa un radical fenilo que puede estar sustituido por halógeno, alquilo inferior, metoxi o metiltio, el radical bencilo, piridilo, piridilmetilo o tienilo, caracterizado porque se hace reaccionar una 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ona de fórmula general II,

20



25

en la que R₁ y R₂ tiene el significado arriba indicado y con un compuesto de metal orgánico de fórmula general III,



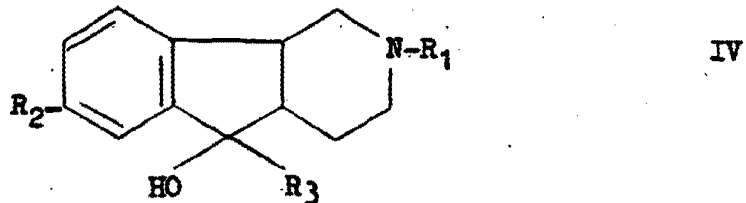
30

en la que R₃ tiene el significado arriba indicado, y Me signi



fica un átomo de litio o un halogenuro de magnesio, se hidroliza el producto de la reacción, el derivado de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-(5)-ol resultante de fórmula general IV,

5



10

en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados, este compuesto se deshidrata, con lo cual se obtienen compuestos de fórmula I.

15

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa con cloruro amónico frío.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidratación se lleva a cabo con ácidos minerales en caliente.

20

4^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos piridínicos tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid 16 MAR. 1974

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ ARRED Y CISDET

Firmado: L. Gasto Fernández