

7 0 0

PATENTE DE INVENCION

Case 2450. 37/KU/MK.



Memoria Descriptiva

sobre:

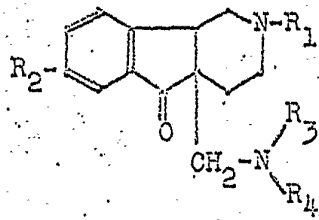
"Procedimiento para preparar derivados
de indenopiridina"

==.==.==.==.==.==.==.==.==

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

==.==.==.==.==.==.==.==.==

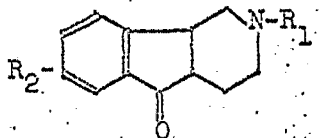
La presente invención se relaciona con un proce-
dimiento para preparar nuevos derivados de indenopiridi-
na de fórmula general I.



I

en la que R_1 significa un radical alquilo inferior,
 R_2 significa un átomo de hidrógeno o de cloro,
o un radical alquilo inferior, y cada una de
 R_3 y R_4 significa un radical alquilo inferior, o
5 R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están
ligadas: significan un radical 1-pirrolidinilo,
piperidino, morfolino o 4-metil-1-piperacínilo,
y sus sales de adición de ácido. ..

La presente invención proporciona además un proce-
10 dimiento para la producción de los compuestos I y sus sales
de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar
una cetona de fórmula II,



II

21 JUN 1957

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, con formaldehído y una amina de fórmula III,



en la que R₃ y R₄ tienen los significados arriba indicados, bajo las condiciones de reacción de Mannich, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-piridin-5-ona, 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona o 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona pueden, por ejemplo, usarse como cetona de fórmula II; y dimetilamina, piperidina, pirrolidina o morfolina como la amina de fórmula III. Como disolvente para la reacción se usa preferentemente un alcohol inferior, por ejemplo etanol.

El formaldehído se usa ventajosamente en la forma polimerizada, paraformaldehído, preferentemente un exceso, ya que parte de él se pierde por la formación de acetal con el alcohol usado como disolvente. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un ácido mineral, ya que la despolimerización del paraformaldehído se acelera bajo estas

condiciones. Con este fin se usa la amina de fórmula III en la forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo como clorhidrato, y/o se añade un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, a la solución de la reacción.

5 Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

 Se calienta hasta ebullición al reflujo una amina de fórmula III - en la forma de la base libre o del clorhidrato - con paraformaldehído y una cetona de fórmula II

10 en una mezcla de etanol y ácido clorhídrico concentrado durante 1 a 2 horas. Seguidamente se añade una porción adicional de paraformaldehído y se sigue calentando hasta ebullición durante algún tiempo, por ejemplo 2 horas. En la mayoría de los casos el diclorhidrato del compuesto I resul-

15 tante cristaliza de la mezcla de la reacción enfriada y puede ser separado por filtración; cuando no se produce la cristalización, se evapora la solución de la reacción hasta que empieza la cristalización, o hasta sequedad. El producto

 bruto separado por filtración u obtenido como residuo puede

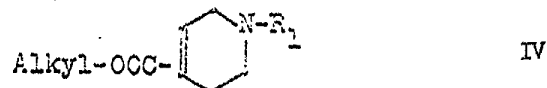
20 ser purificado en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización de un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o etanol.



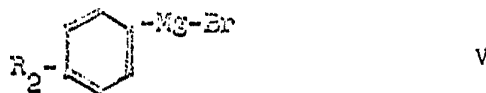
Los compuestos de fórmula I son compuestos básicos; con ácidos inorgánicos u orgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de
5 ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, malónico, succínico, fumárico, hidrogenfumárico, maleico, tartárico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalen-1,5-disulfónico y ciclohexilsulfámico.

Solamente algunas de las cetonas de fórmula II
10 usadas como materiales iniciales son conocidas; pueden, por ejemplo, producirse como sigue:

Se somete un éster del ácido tetrahydro-isonicotínico de fórmula IV,



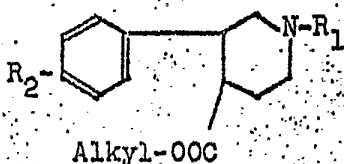
en la que R_1 tiene el significado arriba indicado,
15 a una reacción de Grignard con un compuesto de magnesio orgánico de fórmula V,



en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,



se hidroliza el producto de la reacción y se cicliza el compuesto resultante de fórmula VI,



5 en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, con ácido polifosfórico. Sin embargo, la ciclización también puede efectuarse hidrolizando el éster de fórmula VI al ácido libre, el que se convierte luego en el cloruro de ácido y se cicliza éste con cloruro de aluminio anhidro.

10 Los compuestos de fórmula I no han sido descritos hasta ahora en la literatura; poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, exhiben pronunciados efectos analgésicos que se han comprobado en ratones y monos. Además tienen ciertas propiedades sedantes y exhiben un pronunciado efecto de reducción de la presión sanguínea sobre animales hipertónicos (rates de Grollmann), sin influir substancialmente sobre la presión sanguínea de animales normotónicos. Su toxicidad es relativamente baja.

15 Por lo tanto, el uso de los compuestos del invento está indicado como analgésicos en el tratamiento del dolor; además pueden usarse en la medicina interna en el tratamiento



2450

de hipertonia y en la psiquiatría en el tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos.

Una dosificación diaria de promedio adecuada de los compuestos I es de 1 a 100 mg, aplicados en 1 a 4 porciones.

5 Los compuestos de fórmula I o sus sales hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, soluciones inyectables y supositorios, para aplicarse, por
10 ejemplo en forma entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes inorgánicos y orgánicos usuales, fisiológicamente aceptables, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o endurecidos y ceras, las preparaciones pueden además contener
15 adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la
20 literatura sobre el asunto.

La expresión "alquilo inferior" tal como se usa aquí designa radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive.



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

EJEMPLO 1: 4a-dimetilaminometil-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona.

5

Se añaden 5.4 g de clorhidrato de dimetilamina y 2.7 g de paraformaldehído a una solución de 12 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona en 30 cc de etanol y 6 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta hasta ebullición durante una hora, se añaden otros 1.8 g de paraformaldehído y se calienta durante otras 2 horas. Después de enfriar, se separa el diclorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por filtración y se recristaliza de agua/etanol (1:6). El compuesto adquiere un color pardo lentamente al calentarse por encima de 200° y tiene un P.F. de 245-246° con descomposición.

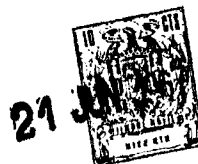
10

15

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

20

Se añaden 4.5 g de clorhidrato de dimetilamina y 2.3 g de paraformaldehído a una solución de 11.8 g de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona en 25 cc de etanol y 6 cc de ácido clorhídrico



concentrado. Se calienta hasta ebullición al reflujo durante una hora, se añaden otros 1.5 g de paraformaldehido y se calienta durante otras 2 horas. Después de enfriar la mezcla de la reacción, se separa el diclorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por filtración y se re-

5

orystaliza de agua/etanol y luego de metanol.
P.F. 230-235° (descomp.).

EJEMPLO 3: 2-metil-4a-piperidinometil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona.

10

Se añaden por gotas a 20° 11 cc de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 10 g de 2-metil-

1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona y 4.25 g de piperidina en 30 cc de etanol. Seguidamente se añaden 2.25 g de paraformaldehido, se calienta hasta

15

ebullición al reflujo durante una hora y media, se añaden otros 1.5 g de paraformaldehido y se calienta durante otra hora y media. Se concentra la solución de la reacción mediante evaporación en un vacío y se tritura el residuo

20

viscoso con 50 cc de acetona hasta que empieza la cristalización. Después de algún tiempo, se separa el diclorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por filtración y se recristaliza 2 veces de metanol/etanol (1:4).

P.F. 215-220° (descomp.).



1957

EJEMPLO 4: 2-metil-4a-morfolinometil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona.

El procedimiento se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, excepto que se usan 4.8 g de morfolina en lugar de piperidina. Después de cristalizar de metanol, el diclorhidrato del compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 210-215° (descomp.).

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

El procedimiento se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3, excepto que se usan 3.9 g de pirrolidina en lugar de piperidina. Después de cristalizar de metanol el diclorhidrato del compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 225-230° (descomp.).

Después de cristalizar de pentano la base liberada del diclorhidrato tiene un P.F. de 59-61°.

EJEMPLO 6: 2,7-dimetil-4a-dimetilaminometil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona.

Se añaden 4.5 g de clorhidrato de dimetilamina y 2.3 g de paraformaldehído a una solución de 10.8 g de 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona en 30 cc de etanol y 6 cc de ácido clorhídrico concentrado, y se calienta la mezcla al reflujo durante 1 hora.



Luego se añaden otros 1.5 g de paraformaldehído y se calienta la mezcla durante otras 2 horas al reflujo. Después de enfriar la mezcla de la reacción, se separa el clorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por filtración y se recristaliza 2 veces de metanol.

5 P.F. 230-234° (descomp.).

EJEMPLO 7: Preparación galénica:

Tabletas

	Clorhidrato de 4a-dimetilaminometil-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-piridin-5-ona (compuesto del Ejemplo 1)	0.0229 g [†])
10	estearato magnésico	0.0010 g
	pirrolidona polivinílica	0.0040 g
	talco	0.0080 g
	almidón de maíz	0.010 g
15	lactosa	0.1106 g
	aceite de dimetil-silicona	0.0005 g
	glicol polietilénico 6000	<u>0.0030 g</u>
	para una tableta de	0.160 g

[†]) Corresponde a 20 mg de la base libre.



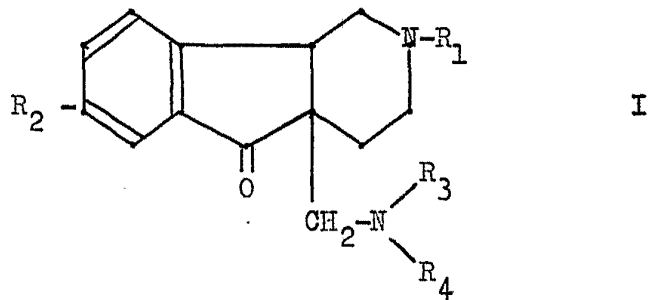
N O T A

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 una solicitud de patente presentada en Suiza con el número 9127/66 de 23 de Junio de 1966, y adición suiza con el número 2910/67 de 28 de Febrero de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE INDENOPIRIDINA", caracterizándose por lo siguiente:

20.

1.- Procedimiento para preparar derivados de indenopiridina de fórmula general I.

25.



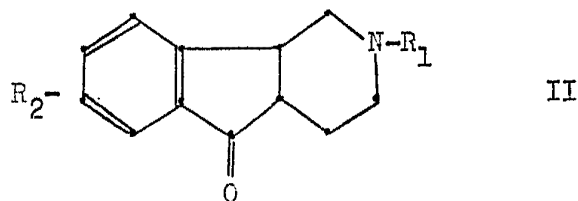
30.



en la que R_1 significa un radical alquilo inferior, R_2 significa un átomo de hidrógeno o de cloro, o un radical alquilo inferior, y cada una de R_3 y R_4 significa un radical alquilo inferior, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligadas significan un radical 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino o 4-metil-1-piperacínilo, caracterizado porque se hace reaccionar una cetona de fórmula general II,

5.

10.



15.

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con formaldehído y una amina de fórmula general III,

20.



en la que R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, bajo condiciones de reacción de Manninch

25.

2.- " Procedimiento para preparar derivados de indeno piridina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 21 JUN. 1967

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: F. Hernández Rola