

35007



PATENTE DE INVENCION

=====
Case 2442/III.
37/RE/MD/HR.

Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para preparar derivados de
indeno [1,2-c] piridin-5-ol".

.....

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

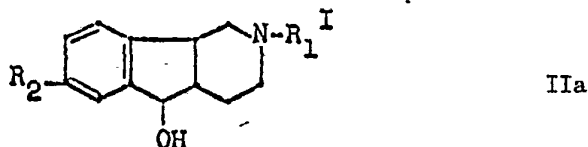
.....

La presente invención se relaciona con
un procedimiento para preparar derivados de indeno
[1,2-c]piridin-5-ol.



31 JUL 1968

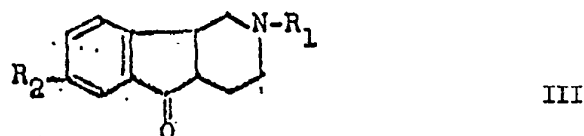
La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos hidroxí de fórmula IIa,



en la que R_1^I significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o el radical feniletilo, y

5 R_2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un radical alquilo inferior,

caracterizado porque se hidrogena catalíticamente una cetona de fórmula III,



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alquenoilo o alquínilo inferior, el radical bencilo o feniletilo, y

10

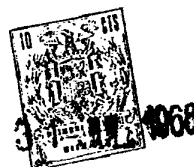
R_2 tiene el significado arriba indicado.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes pueden ser separadas en sus racematos individuales en forma de por sí conocida; éstos también pueden separarse en sus componentes ópticamente activos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sales con ácidos ópticamente activos, por ejemplo ácido di-p-tolueno-d (o l) -tartárico.

15

La producción de los compuestos hidroxí IIa puede, por ejemplo, efectuarse como sigue:

20



De acuerdo con el procedimiento, se usa como agente de reducción hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo platino, paladio, níquel de Raney, con lo cual se convierte el radical
5 oxi en el radical hidroxí con la disociación simultánea de cualquier radical bencilo que se halle presente, o la reducción de cualesquiera radicales alquenilo o alquínilo que se hallen presentes a los correspondientes radicales alquilo. Ejemplos de disolventes adecuados para la hidrogenación catalítica son
10 los alcanoles inferiores, por ejemplo etanol.

Los compuestos hidroxí de fórmula IB obtenidos por el procedimiento arriba descrito pueden aislarse en forma de por sí conocida como bases libres o en la forma de sus sales, y pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo
15 mediante cristalización de disolventes adecuados, por ejemplo etanol, isopropanol, acetona y hexano.

Los compuestos ópticamente activos de fórmula IIA pueden obtenerse haciendo reaccionar el compuesto racémico correspondiente con un ácido ópticamente activo, por ejemplo
20 ácido di-p-tolil-d-tartárico. Los compuestos producidos pueden separarse mediante cristalización fraccionada, y las bases libres pueden liberarse mediante un álcali.

Los materiales iniciales que se requieren para la producción de los compuestos de fórmula IB pueden producirse
25 como sigue:

Se hacen reaccionar ésteres alquílicos inferiores del ácido isonicotínico con compuestos de fórmula IVa,

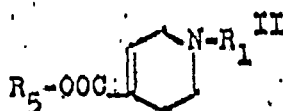




en la que R_1^{II} significa un radical alquilo inferior
o el radical feniletilo, y

X^I significa bromo o yodo,

5 para dar los haluros de 4-alcoxicarbonilo-1- R_1^{II} piridinio
correspondientes, por ejemplo mediante calentamiento de los
componentes durante varias horas en etanol. La reacción de los
haluros así obtenidos con borohidruro sódico proporciona los
ésteres del ácido tetrahydroisonicotínico de fórmula VII,

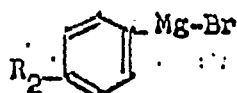


VII

en la que R_1^{II} tiene el significado arriba indicado, y

10 R_5 significa un radical alquilo inferior;

se hacen reaccionar éstos con compuestos de magnesio de fórmula
VIII,

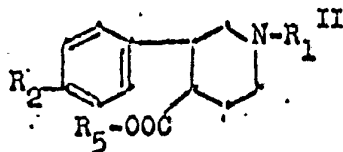


VIII

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,

y se hidrolizan los productos resultantes para dar compuestos

15 de fórmula IX,

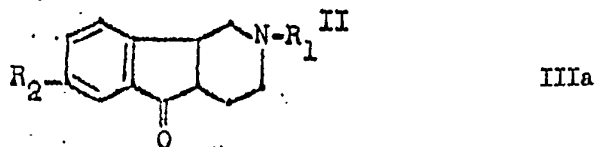


IX

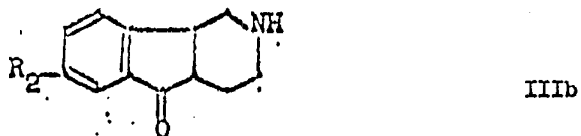
en la que R_1^{II} , R_2 y R_5 tienen los significados arriba
indicados.



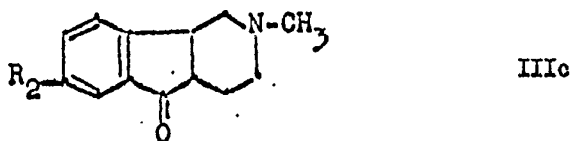
Las cetonas de fórmula IIIa,



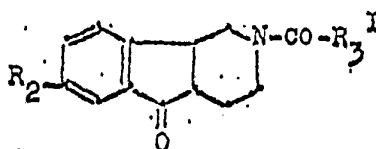
5 en la que R_1^{II} y R_2 tienen los significados arriba indicados, se obtienen de los compuestos de fórmula IX, ya sea mediante calentamiento con ácido polifosfórico o mediante hidrólisis a los ácidos carboxílicos libres, producción de los cloruros de ácido, por ejemplo con cloruro tionílico, y tratamiento de éstos últimos con cloruro de aluminio anhidro. Las cetonas de fórmula IIIb,



10 en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, las que no están substituidas en el átomo de nitrógeno, se obtienen de los compuestos de fórmula IIIc,



15 en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, mediante calentamiento con un éster alquílico inferior del ácido clorofórmico y subsiguiente hidrólisis de los uretanos resultantes de fórmula Va,



Va

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, y

R_3^I significa un radical alcoxi inferior,

por ejemplo con ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula Va se obtienen

5 mediante la respectiva reacción de compuestos de fórmula IIIb con anhídrido del ácido acético o con compuestos de fórmula Cl-CO- R_3 , en la que R_3 significa un radical alquilo o alcoxi inferior, o el radical fenilo o bencilo, en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo piridina.

10 Los compuestos de fórmula IIa son intermediarios útiles para la producción de sales de adición de ácido de compuestos de fórmula Ia,



Ia

en la que R_1^I y R_2 tienen los significados arriba indicados.

15 Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula Ia pueden producirse disociando los elementos de agua de compuestos de fórmula IIa mediante tratamiento con un ácido fuerte.

Los derivados de indenopiridina de fórmula Ia y los compuestos hidroxi de fórmula IIIa usados como intermediarios no



han sido descritos hasta ahora en la literatura. Poseen propiedades farmacodinámicas valiosas mientras su toxicidad es baja. Tienen marcados efectos analgésicos sobre los ratones y los monos y además poseen ciertas propiedades sedantes. Los compuestos Iatambién ejercen una marcada acción de reducción de la presión sanguínea sobre los animales hipertónicos (ratas de Grollmann) sin influir substancialmente sobre la presión sanguínea de los animales normotónicos.

Por lo tanto, el uso de los nuevos compuestos de fórmula Iay IIaestá indicado como analgésicos en el tratamiento de dolores de orígenes diversos y en la psiquiatría en el tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos. Los compuestos Ia también pueden usarse en la medicina interna en el tratamiento de la hipertonia. Una dosificación diaria de promedio adecuada es de 1 a 100 mg, aplicados preferentemente 1 a 4 veces por día.

Los nuevos compuestos de fórmula IBy IB o sus sales de adición de ácido 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, supositorios, para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes orgánicos e inorgánicos, fisiológicamente inertes, usuales, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido



1968

2442/III

esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o
endurecidos y ceras, las preparaciones también pueden con-
tener adecuados agentes de conservación, estabilización o
humectación, facilitadores de la solución, sustancias
5 edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

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

10 En la presente Memoria, la expresión "sal de adición
de ácido" designa una sal de adición de ácido que es farmaco-
lógicamente aceptable al aplicarse la dosificación indicada.

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

15 Los Ejemplos incluyen ejemplos de como compuestos de
fórmula IIa pueden usarse como intermediarios para la producción
de compuestos de fórmula Ia.



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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 20.0 g de
2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol
5 con 200 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minutos.
Luego se enfría la mezcla de la reacción a 0° y se separa el
clorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por
filtración, se seca en un desecador y se recristaliza de
metanol. P.F. 250-260° (descomp.).

10 El 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]
piridin-5-ol usado como material inicial puede obtenerse
mediante uno de los métodos descritos a continuación:

I. Se sacude una solución de 20.0 g de 2-metil-
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona en 150 cc
15 de etanol a 60° y 6 atmósferas de presión con hidrógeno y 0.5 g
de óxido de platino, hasta se ha absorbido la cantidad calcula-
da de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se
concentra el filtrado mediante evaporación y se cristaliza el
residuo de isopropanol. El 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-
20 indeno[1,2-c]piridin-5-ol tiene un P.F. de 143-145°.



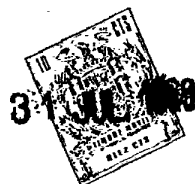
5 II. Se hidrogena una solución de 20 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona en 150 cc de etanol en un autoclave con sacudimiento a la temperatura ambiente y a una presión de 51 atmósferas durante 18 horas en presencia de 2 cc de níquel de Raney. Seguidamente se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado mediante evaporación en un vacío y se cristaliza el residuo 2 veces de isopropanol. El 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol tiene un P.F. de 143-145°.

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

15 Se calientan hasta ebullición al reflujo 10.0 g de clorhidrato de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol con 40 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minutos. Luego se enfría la mezcla de la reacción a 0° y se separa el clorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por filtración; se seca éste en un vacío y se recrystaliza de metanol. P.F. 302-308° (descomp.).

20 El 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol usado como material inicial puede producirse mediante uno de los métodos descritos a continuación:

I. Se añade por gotas en el transcurso de 20 minutos mientras se agita bien una solución de 36.0 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 50 cc de benceno a una solución de 20.0 g de 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-



piridin-5-ona en 200 cc de benceno absoluto. Se calienta la
mezcla hasta ebullición al reflujo durante 3 horas, luego se
enfria y se sacude, primero con 200 cc de agua, luego 2 veces,
cada vez con 100 cc de ácido clorhídrico normal y luego nueva-
5 mente con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato
magnésico y se concentra mediante evaporación. Se calienta el
aceite bruto viscoso resultante hasta ebullición al reflujo con
450 cc de ácido clorhídrico 5 normal en una atmósfera de
nitrógeno durante 17 horas. Luego se evapora hasta sequedad en
10 un vacío y se cristaliza el residuo de etanol. El clorhidrato
de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona tiene
un P.F. de 235-238° (descomp.).

Se sacude una solución de 20.0 g del clorhidrato de
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona arriba
15 obtenido en 250 cc de metanol con 0.4 g de óxido de platino e
hidrógeno hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Luego se
separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado
mediante evaporación en un vacío y se cristaliza el residuo de
isopropanol. El clorhidrato de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-
20 indeno[1,2-c]piridin-5-ol tiene un P.F. de 200-202° (descomp.).

II. Se añade una solución de 4 g de hidróxido sódico
en 10 cc de agua y 4 cc de níquel de Raney a una solución de
20 g de clorhidrato de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]
piridin-5-ona (producción véase I. arriba) en 300 cc de metanol



y se sacude con hidrógeno a 50° y 21 atmósferas durante 18 horas. Seguidamente se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado mediante evaporación, se tritura el residuo sólido con agua y se filtra. Se lava bien el residuo del filtro con agua, se seca y se recristaliza de isopropanol. El 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol tiene un P.F. de 182-184°.

Los compuestos siguientes de fórmula Ia pueden producirse de compuestos de fórmula IIa en forma análoga a la descrita en los Ejemplos arriba indicados:

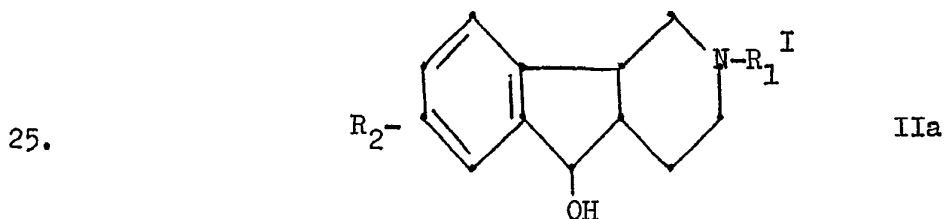
- 2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 2,7-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 2-n-propil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 2-(2-feniletil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2,c]piridina.
- 7-bromo-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 2-etil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 2-isopropil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.



N O T A

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 una solicitud de patente presentada en Suiza con los números 9884/66 de 21 de junio de 1966; y adición suiza número 3244/67 de 6 de marzo 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 INDENO [1,2-c]piridin-5-ol", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de indeno [1,2-c]piridin-5-ol, de fórmula general IIa,



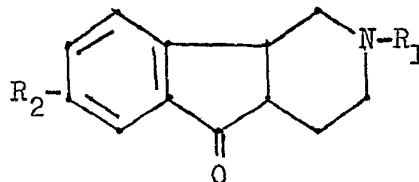
30. en la que R_1^I significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o el radical feniletilo, y R_2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un radical alquilo inferior, caracterizado porque se hi-

31 JUL 1965



drogena catalíticamente una cetona de fórmula general III,

5.



III

10. en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo inferior, el radical bencilo o feniletilo, y R₂ tiene el significado arriba indicado.

2.- Procedimiento para preparar derivados de indeno [1,2-c]piridin-5-ol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

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

Madrid, 31 JUL 1965
SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
p.p. Firmado: F. Hernández Ruiz