

3906



PATENTE DE INVENCION

Case 2442/IV 37/RE/MD/HR.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar derivados de indeno $\int_{1,2-c}$ piridin-5-ol"

====

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

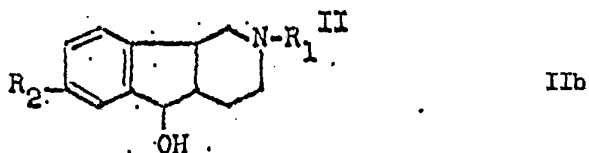
====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de indeno $\int_{1,2-c}$ piridin-5-ol.



3. 11. 1963

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

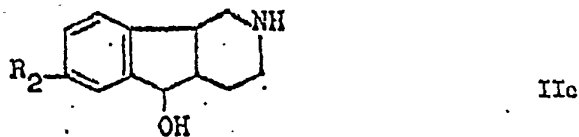


en la que R_1^{II} significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo inferior, el radical bencilo o feniletilo, y

5

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

caracterizado porque se hace reaccionar compuestos de fórmula IIc,



en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,

10

con un compuesto de fórmula IV,



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

X significa el radical ácido de un éster reactivo, en presencia de un agente ligador de ácidos.



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.

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

En la fórmula IV, X significa el radical ácido de un éster reactivo, preferentemente cloro, bromo, yodo o un radical metano-, benceno- o p-tolueno-sulfonilo. La reacción de un compuesto de fórmula IIIc y IV, por ejemplo 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol y yoduro isopropílico, bromuro alílico, bromuro 2-propinílico y bromuro 2-feniletílico, se efectúa en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo carbonato potásico o amina trietilica, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo etanol, cloroformo, xileno, preferentemente al punto de ebullición al reflujo y durante aproximadamente 15 a 25 horas.

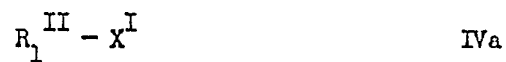


Los compuestos hidroxil de fórmula II_b obtenidos por el procedimiento arriba descrito pueden aislarse en forma de por sí conocida como bases libres o en la forma de sus sales, y pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización de disolventes adecuados, por ejemplo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

Los compuestos ópticamente activos de fórmula II_b pueden obtenerse haciendo reaccionar el compuesto racémico correspondiente con un ácido ópticamente activo, por ejemplo 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 II_b pueden producirse como sigue:

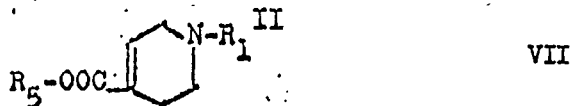
Se hacen reaccionar ésteres alquílicos inferiores del ácido isonicotínico con compuestos de fórmula IVa,





en la que R_1^{II} tiene el significado arriba indicado, y
 X^I significa bromo o yodo,

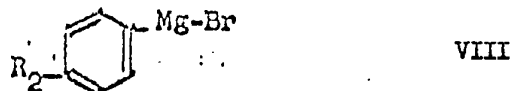
para dar los haluros de 4-alcoxicarbonilo-1- R_1^{II} piridinio correspondientes, por ejemplo mediante calentamiento de los
 5 componentes durante varias horas en etanol. La reacción de los haluros así obtenidos con borohidruro sódico proporciona los ésteres del ácido tetrahidroisonicotínico de fórmula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



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

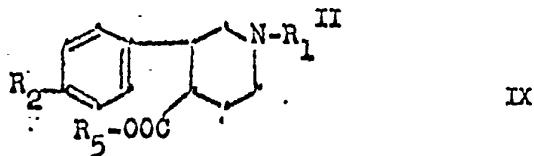
R_5 significa un radical alquilo inferior;

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



en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,

y se hidrolizan los productos resultantes para dar compuestos de fórmula IX,

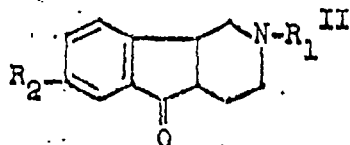


15 en la que R_1^{II} , R_2 y R_5 tienen los significados arriba indicados.

3 JUL 1958



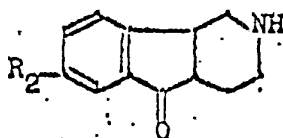
Las cetonas de fórmula IIIa,



IIIa

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,

5

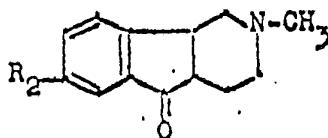


IIIb

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,

10

las que no están substituidas en el átomo de nitrógeno, se obtienen de los compuestos de fórmula IIIc,



IIIc

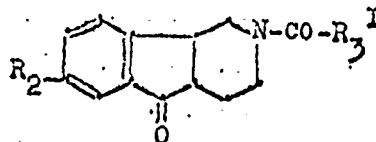
en la que R_2 tiene el significado arriba indicado,

mediante calentamiento con un éster alquílico inferior del

ácido clorofórmico y subsiguiente hidrólisis de los uretanos

15

resultantes de fórmula Va,



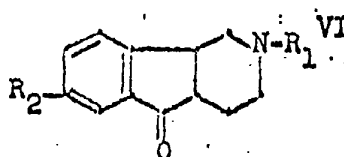
Va

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 IIIc se obtienen mediante
5 reducción de cetonas de fórmula IIIId,



IIIId

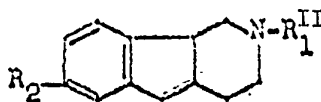
en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, y

R_1^{VI} significa hidrógeno o un radical bencilo;

en el último caso se usa preferentemente hidrógeno cata-
líticamente activado, en caso contrario el radical bencilo es

10 disociado seguidamente por hidrogenólisis.

Los compuestos hidroxí de fórmula IIb son intermediarios
útiles para la producción de sales de adición de ácido de compuestos
de fórmula Ib,



Ib

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

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



Los derivados de indenopiridinade fórmula Ib y los
compuestos hidroxí de fórmula IIb usados como intermediarios no
han sido descritos hasta ahora en la literatura. Poseen
propiedades farmacodinámicas valiosas mientras su toxicidad es
5 baja. Tienen marcados efectos analgésicos sobre los ratones y
los monos y además poseen ciertas propiedades sedantes. Los com-
puestos Ib también ejercen una marcada acción de reducción de la
presión sanguínea sobre los animales hipertónicos (ratas de
Grollmann) sin influir substancialmente sobre la presión
10 sanguínea de los animales normotónicos.

Por lo tanto, el uso de los nuevos compuestos de
fórmula Iby IIbestá indicado como analgésicos en el tratamiento
de dolores de orígenes diversos y en la psiquiatría en el
tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos. Los com-
15 puestos Ib también pueden usarse en la medicina interna en el
tratamiento de la hipertonia. Una dosificación diaria de pro-
medio adecuada es de 1 a 100 mg, aplicados preferentemente
1 a 4 veces por día.

Los nuevos compuestos de fórmula Iby IIbo sus sales
20 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
25 de los adyuvantes orgánicos e inorgánicos, fisiológicamente
inertes, usuales, por ejemplo lactosa, almidón, talco, ácido



esteárico, agua, alcoholes, glicerina, aceites naturales o endurecidos y ceras, las preparaciones también pueden contener 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.

En la presente Memoria, la expresión "sal de adición
10 de ácido" designa una sal de adición de ácido que es farmacológicamente 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 Aunque la producción de los compuestos de fórmula Ib forma el objeto de una Solicitud de Patente separada, los siguientes Ejemplos incluyen procedimientos para la producción de compuestos de fórmula Ib para ilustrar la manera en la que se usan los intermediarios de la presente Solicitud de Patente.



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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 8.0 g de
2-n-propil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-
5-ol con 80 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minu-
tos. Al enfriar la mezcla cristaliza el clorhidrato del com-
puesto indicado en el título; se separa éste por filtración y
se recristaliza de ácido clorhídrico 2 normal. P.F. 261-264°
(descomposición).

El material inicial puede producirse como sigue:
Se añaden 15 g de carbonato sódico anhidro y 8.7 g de bromuro
n-propílico a una solución de 12 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-
5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 250 cc de cloroformo y se
calienta la mezcla al reflujo durante 18 horas. Después de en-
friar se lava la mezcla con agua hasta neutralidad, se extrae
3 veces con ácido acético acuoso al 10 %, se alcalinizan los
extractos mediante la adición de hidróxido sódico y se sacude
3 veces con éter. Se combinan las fases orgánicas, se seca



sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. Se obtiene como residuo el 2-n-propil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, el que se recrystaliza de hexano. P.F. 82-84°.

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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 10 g de 2-alil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minutos. Al enfriar la mezcla se separa el clorhidrato precipitado del compuesto indicado en el título por filtración y se recrystaliza de ácido clorhídrico 2 normal. P.F. 260-265° (descomp.).

El material inicial puede producirse como sigue:
Se añaden 10 g de carbonato sódico anhidro y 5.8 g de bromuro de alilo a una solución de 8 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 200 cc de cloroformo y se calienta hasta ebullición al reflujo durante 18 horas. Después de enfriar se lava la mezcla con agua hasta neutralidad, se extrae 3 veces con ácido acético acuoso al 10 %, se alcalinizan los extractos con hidróxido sódico mientras se enfría y se sacude 3 veces con éter. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran mediante evaporación. Se recrystaliza el 2-alil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol obtenido como residuo de hexano. P.F. 77-78°.



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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 10 g de
2-etil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol con
5 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minutos. Se se-
para por filtración el clorhidrato del compuesto indicado en el
título que resulta al enfriar la mezcla de la reacción, y se
recristaliza de ácido clorhídrico 2 normal. P.F. 273°
(descomposición).

10 El material inicial puede producirse mediante uno
de los métodos descritos a continuación:

I. Se añaden 10 g de carbonato sódico anhidro y
7.25 g de yoduro etílico a una solución de 8 g de
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 200 cc
15 de cloroformo y se calienta hasta ebullición al reflujo durante
18 horas. Seguidamente se lava la mezcla de la reacción enfria-
da con agua hasta neutralidad, se extrae 3 veces con ácido
acético acuoso al 10 %, se alcalinizan los extractos acuosos
ácidos con hidróxido sódico y se sacude 3 veces con éter. Se
20 combinan las fases de éter, se secan sobre sulfato sódico y se
concentran mediante evaporación, con lo cual se obtiene el
2-etil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol
como residuo. P.F. 102-104° después de cristalizar de acetona.



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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 10 g de
2-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-
5 piridin-5-ol con una mezcla de 30 cc de ácido clorhídrico con-
centrado y 70 cc de agua durante 20 minutos. Después de en-
friar la mezcla se separa por filtración el clorhidrato del
compuesto indicado en el título, el que ya precipita al calen-
tar, y se recristaliza de metanol. P.F. 240-242° (descomp.).

10 El material inicial se produce como sigue: Se
calientan hasta ebullición al reflujo durante 20 horas 20 g de
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, 600 cc de
xileno, 25 g de carbonato sódico anhidro y 20 g de bromuro
2-feniletílico. Seguidamente se sacude la mezcla de la reacción
15 enfriada 3 veces con agua, se extrae la fase orgánica 3 veces
con ácido acético acuoso al 10 %, y se alcalinizan los extrac-
tos mediante la adición de hidróxido sódico mientras se enfría
y se sacude 3 veces con éter. Se combinan las capas de éter, se
secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante evapora-
20 ción. Se recristaliza de acetona el 2-feniletíl-1,2,3,4,4a,9b-
hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol obtenido como residuo.
P.F. 112-114°.



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

Se calientan hasta ebullición al reflujo 10 g de
2-isopropil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-
5-ol en 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minu-
5 tos. Se separa por filtración el clorhidrato del compuesto in-
dicado en el título que precipita al enfriar la mezcla de la
reacción y se recristaliza de ácido clorhídrico 2 normal.
P.F. 250-265° (descomp.).

10 El material inicial puede producirse como sigue:
Se añaden 10 g de carbonato sódico anhidro y 8 g de yoduro
isopropílico a una solución de 8 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-
5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 200 cc de cloroformo y se
calienta hasta ebullición al reflujo durante 18 horas. Seguida-
15 mente se lava la mezcla de la reacción enfriada con agua hasta
neutralidad, se extrae 3 veces con ácido acético acuoso al 10%,
se alcalinizan los extractos ácidos acuosos con hidróxido
sódico y se sacude 3 veces con éter. Se combinan las fases de
éter, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante
20 evaporación, con lo cual se obtiene el 2-isopropil-
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como
residuo. P.F. 102-104° después de cristalizar de acetona.



EJEMPLO 6: 2-(2-propinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-
2H-indeno[1,2-c]piridina.

Se calientan hasta ebullición al reflujo 10 g de
2-(2-propinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-
5-ol en 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minu-
5 tos. Se separa por filtración el clorhidrato del compuesto in-
dicado en el título, el que precipita al enfriar la mezcla de
la reacción, y se recrystaliza de agua. P.F. 235-238°
(descomposición).

10 El material inicial puede producirse como sigue:
Se añaden 10 g de carbonato sódico anhidro y 5.55 g de bromuro
2-propinílico a una solución de 8 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-
5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 200 cc de cloroformo y se
calienta hasta ebullición al reflujo durante 18 horas. Seguida-
15 mente se lava la mezcla de la reacción enfriada con agua hasta
neutralidad, se extrae 3 veces con ácido acético acuoso al 10%,
se alcalinizan los extractos acuosos ácidos con hidróxido
sódico y se sacuden 3 veces con éter. Se combinan las fases de
éter, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante
20 evaporación, con lo cual se obtiene el 2-(2-propinil)-
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como
residuo. P.F. 148-150° después de cristalizar de acetona.



31 JUL 1968

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

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

2-bencil-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.

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



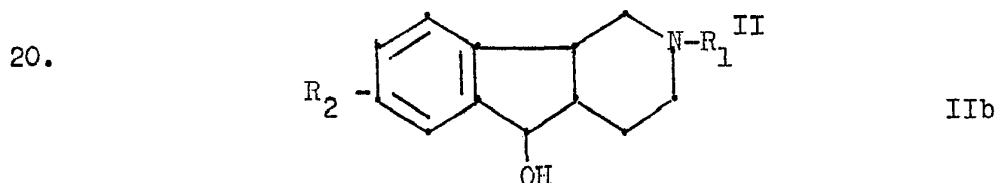
N O T A

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 unas solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 9884/66 de 21 de Junio de 1966 y adición nº 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 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE INDENO $\overline{[1,2-c]}$ PIRIDIN-5-OL", caracterizándose por lo siguiente:

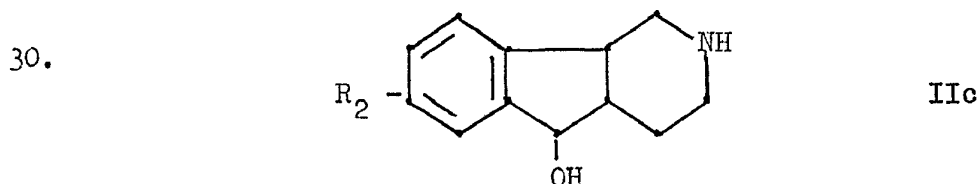
10.

15.

1.- Procedimiento para preparar derivados de indeno $\overline{[1,2-c]}$ piridin-5-ol, de fórmula general IIb.



25. en la que R_1^{II} significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo inferior, el radical bencilo o feniletilo, y R_2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un radical alquilo inferior, caracterizado porque se hace reaccionar compuestos de fórmula general IIc,





en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula general IV,



5. en la que R_1^{II} tiene el significado arriba indicado, y X significa el radical ácido de un éster reactivo, en presencia de un agente aceptor de ácidos.

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

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

Madrid,
SANDOZ. A.G.

31 JUL 1962

A. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
c/ Elmadro, E. 11, Madrid, 2816