

365269

1er CERTIFICADO DE ADICION
=====

Case 10-2442/B.

3700/KII/MK 2011



Memoria Descriptiva

sobre:

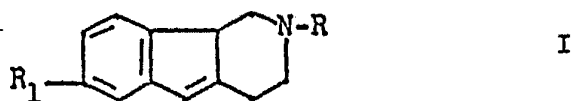
| | |
|------------------------|-------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION A. P. C. | |
| CLAS. | C 07 / A 61 |
| SUBCLASE | D / K |

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
nº 341.989, concedida el 18 de septiembre de 1.968, por:
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE INDENOPIRIDINA"

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

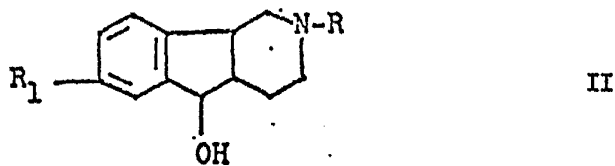
La presente invención es una mejora o
modificación de la invención descrita en nuestra Me-
moria de Patente anterior nº 341 989.

Las sales de adición de ácido de los com-
puestos de fórmula general I,
5.



en la que R significa un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo inferior, el radical bencilo o feniletilo, y R_1 significa hidrógeno, cloro, bromo o un radical alquilo inferior,

5 han sido descritas en nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada. Estas sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I se produjeron de acuerdo con el procedimiento de nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada mediante separación de agua de los compuestos de fórmula general II,



10 en la que R y R_1 tienen los significados arriba indicados, por tratamiento con ácidos fuertes.

Se ha encontrado ahora que las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula general I también pueden obtenerse separando agua de los compuestos de fórmula general II mediante
15 tratamiento con haluros de ácidos fuertes. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.



Por ejemplo, el procedimiento puede efectuarse como sigue:

Un compuesto de fórmula general II se disuelve en un hidrocarburo clorado, tal como el cloroformo, se añade cloruro de tionilo a la solución, y ésta se calienta hasta ebullición durante corto tiempo.

5 El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se digiere con agua a una temperatura elevada, por ejemplo a 75°C, después de enfriar se separa el producto resultante por filtración y se purifica mediante recristalización, por ejemplo de un alcohol inferior tal como el etanol.

10 Se ha encontrado además que de acuerdo con el procedimiento de nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada también es posible obtener sales de adición de ácido de los seis compuestos
2-(2-butinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno [1,2-c]piridina,
2-(2-metilalil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno [1,2-c]piridina,
15 2-(trans-2-butenil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno [1,2-c]piridina,
2-(3-butinil)-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 y
(+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno [1,2-c]piridina
separando agua de los compuestos hidroxil correspondientes mediante
20 tratamiento con un ácido fuerte.

En los compuestos de fórmulas generales I y II R significa un radical alquilo inferior conteniendo preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, especialmente el radical metilo o etilo, un radical alqueno o alquino inferior conteniendo preferentemente de 2 a 8, especialmente de 3 a 5 átomos de carbono, así como el radical bencilo
25



o feniletilo, y R_1 significa hidrógeno, cloro, bromo o un radical alquilo inferior conteniendo preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente el radical metilo.

5 Las sales de adición de ácido de los seis compuestos arriba indicados, así como de la 2-(3,3-dimetilalil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, no han sido descritas hasta ahora en la literatura; estas sales se caracterizan por las mismas propiedades farmacodinámicas valiosas ya descritas en nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada.

10 Los compuestos alquenilo y alquinilo se caracterizan especialmente por sus propiedades anti-inflamatorias, que se manifiestan por ejemplo en ratas y ratones, siendo estas propiedades especialmente pronunciadas en el caso de la 2-(2-butinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina y la 2-(3-butinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina. Su toxicidad es relativamente
15 baja.

Las sales de adición de ácido de los siete compuestos nuevos pueden usarse en la terapia en la forma descrita en nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada. Así, el uso de los compuestos
20 alquenilo y alquinilo está especialmente indicado como anti-flogísticos o antireumáticos, o en la psiquiatría en el caso de desórdenes neuróticos y psicóticos. La dosificación diaria de promedio asciende a 10 a 100 mg y puede administrarse en 1 a 4 porciones.



Las sales de adición de ácido de los siete compuestos nuevos pueden usarse por sí mismas como medicamentos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, tal como se describe en nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada, para aplicación entérica o parentérica.

La producción de los materiales iniciales de fórmula general II se efectúa en la forma descrita en nuestra Memoria de Patente anterior arriba mencionada. En cuanto no se describa específicamente la producción de los materiales iniciales necesarios, éstos son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida o en forma análoga a los procedimientos conocidos o a los procedimientos descritos en la presente Memoria.

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



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

10 g de 2-(2-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-5-ol se calientan hasta ebullición al reflujo en
5 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minutos. La mezcla
de la reacción se deja enfriar a continuación y se filtra. El residuo
se recrystaliza de ácido clorhídrico 2 normal. El clorhidrato resul-
tante del compuesto del título tiene un P.F. de 210-215° (descomp.).

El 2-(2-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
10 [1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como sigue:

37 g de carbonato sódico anhidro y 24 g de 1-cloro-2-
butino se añaden a una solución de 30 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-
5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 750 cc de cloroformo, y la mezcla se
calienta hasta ebullición al reflujo durante 3 horas. Seguidamente se
15 deja enfriar la mezcla, se lava la capa de cloroformo con agua hasta
neutralidad, luego se seca sobre sulfato sódico y se concentra
mediante evaporación. El residuo se recrystaliza 2 veces de iso-
propanol. El 2-(2-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-
piridin-5-ol resultante tiene un P.F. de 170°.

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

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita
en el Ejemplo 1, excepto que se usa 2-(2-metilalil)-1,2,3,4,4a,9b-
hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El
25 clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de
aprox. 210° (descomp.).



El 2-(2-metilalil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como sigue:

12 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-
5-ol, 5,75 g de cloruro de metalilo, 15 g de carbonato sódico y
5 250 cc de cloroformo se calientan hasta ebullición al reflujo durante
17 horas. La mezcla se deja enfriar y la capa de cloroformo se lava
con agua hasta neutralidad, se seca luego sobre sulfato de magnesio y
se concentra mediante evaporación. El residuo se disuelve en acetona y
se filtra sobre 50 g de gel de sílice. A continuación se efectúa la
10 elución con acetona, y el producto de la elución se concentra mediante
evaporación. El 2-(2-metilalil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-5-ol bruto, obtenido en forma de una resina casi in-
colora, se sigue usando como tal. Su naftaleno-1,5-disulfonato neutro
tiene un P.F. de 228-230° (descomp.).

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

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la indicada
en el Ejemplo 1, excepto que se usa 2-(trans-2-butenil)-1,2,3,4,4a,9b-
hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El
20 clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de
225-227° (descomp.).

El 2-(trans-2-butenil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como
sigue:



Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usan como material inicial 12 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, y éste se hace reaccionar con 6,3 g de cloruro de crotilo trans. El producto resultante se recrystaliza de acetona/pentano y tiene un P.F. de 110-112°.

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

10 g de 2-(3-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol se calientan hasta ebullición al reflujo en 200 cc de ácido clorhídrico 2 normal durante 20 minutos. A continuación se deja enfriar la mezcla y se filtra. El residuo se recrystaliza de ácido clorhídrico 2 normal. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 235-237° (descomp.).

El 2-(3-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como sigue:

15 18 g de carbonato sódico anhidro y 12,7 g de 1-bromo-3-butino se añaden a una solución de 15 g de 1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol en 360 cc de cloroformo, y la mezcla se calienta hasta ebullición al reflujo durante 3 horas. A continuación se deja enfriar la mezcla de la reacción, se lava la capa de cloroformo con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra mediante evaporación. El residuo se disuelve en acetona y se filtra sobre 100 g de gel de sílice. El filtrado se concentra, después de lo cual cristaliza el 2-(3-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol. Este se recrystaliza nuevamente de acetona
25 y luego tiene un P.F. de 135-136°.



El mismo producto final, es decir 2-(3-butiril)-
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, ^{también} puede obtenerse
sin alterar las condiciones del procedimiento, usando 15 g de 1-metil-
sulfoniloxi-3-butino en lugar de 12,7 g de 1-bromo-3-butino.

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

5,7 cc de cloruro de tionilo se añaden a una solución de
10 g de 2-(3,3-dimetilalil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]-
piridin-5-ol en 100 cc de cloroformo, y la mezcla se calienta hasta
10 ebullición al reflujo durante 30 minutos. Luego se concentra la mezcla
completamente mediante evaporación. El residuo se calienta a con-
tinuación hasta aprox. 75° con 20 cc de agua durante 10 minutos.
Luego se enfría, el producto resultante se separa mediante filtración
y se recristaliza de etanol. El clorhidrato del compuesto indicado en
15 el título tiene un P.F. de 230-236° (descomp.).

El 2-(3,3-dimetilalil)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno-
[1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como
sigue:

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita
20 en el Ejemplo 1, excepto que se usan como material inicial 12 g de
1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol y éste se hace
reaccionar con 7,3 g de cloruro de 3,3-dimetilalilo. El producto re-
sultante se recristaliza de acetona y luego tiene un P.F. de
121-123°.



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

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 250-260° (descomp.) después de recristalizar de metanol.

EJEMPLO 7: 2-bencil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-bencil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título se recristaliza de etanol. Al calentarlo éste adquiere lentamente un color verde por encima de los 165° y tiene un P.F. de 215-225° (descomp.).

EJEMPLO 8: 7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 256-258° (descomp.) (isopropanol).

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

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2,7-dimetil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título se recristaliza de etanol.



Al calentarlo éste adquiere lentamente un color verde por encima de los 195° y tiene un P.F. de 250-255° (descomp.).

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

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-n-propil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 261-264° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

EJEMPLO 11: 2-alil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-alil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 260-265° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

EJEMPLO 12: 2-(2-feniletíl)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-(2-feniletíl)-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 240-242° (descomp.) después de recristalizar de metanol.

EJEMPLO 13: 7-bromo-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 7-bromo-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-



hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial.

El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 251-255° (descomp.).

EJEMPLO 14: 2-etil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

5 Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-etil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 273° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

10 EJEMPLO 15: 2-isopropil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-isopropil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 15 260-265° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

EJEMPLO 16: 2-(2-propinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-(2-propinil)-1,2,3,4,4a,9b- 20 hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 235-238° (descomp.) después de recristalizar de agua.



EJEMPLO 17: 2-(2-butinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-
2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita
en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-(2-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-hexa-
5 hidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clor-
hidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 210-215°
(descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

EJEMPLO 18: 2-(2-metilalil)-1,3,4,9b-tetrahidro-
2H-indeno[1,2-c]piridina.

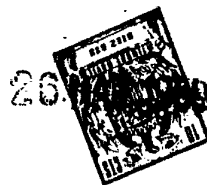
10 Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita
en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-(2-metilalil)-1,2,3,4,4a,9b-
hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El
clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de
aprox. 210° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

15 EJEMPLO 19: 2-(trans-2-butenil)-1,3,4,9b-tetrahidro-
2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita
en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-(trans-2-butenil)-1,2,3,4,4a,9b-
hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El
20 clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de
225-227° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

EJEMPLO 20: 2-(3-butinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-
2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita
25 en el Ejemplo 5, excepto que se usa 2-(3-butinil)-1,2,3,4,4a,9b-



hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol como material inicial. El clorhidrato resultante del compuesto del título tiene un P.F. de 235-237° (descomp.) (ácido clorhídrico 2 normal).

5 EJEMPLO 21: Clorhidrato de (-)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

8 g de (+)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol (P.F. 158-160°, de acetona; $[\alpha]_{436}^{20} = +144,9^\circ$ (c = 1,0, metanol)) se calientan hasta ebullición al reflujo con 40 cc de ácido clorhídrico 5 normal durante 40 minutos. Luego se concentra la mezcla mediante evaporación en un vacío, se evapora nuevamente con alcohol, y el residuo se recrystaliza 2 veces de isopropanol conteniendo 5 % de ácido clorhídrico concentrado. El clorhidrato de (-)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina tiene un P.F. de 255-260° (descomp.). $[\alpha]_{436}^{20} = -173,0^\circ$ (c = 1,0, metanol).

15 El (+)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como sigue:

20 22,6 g de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol y 23,8 g de monohidrato del ácido (+)-canfor-10-sulfónico se disuelven en 120 cc de etanol absoluto. La sal que cristaliza al reposar a 0° se separa por filtración y se recrystaliza de 50 cc de etanol absoluto. El sulfonato de alcanfor resultante tiene un P.F. de 205-207° (descomp.). $[\alpha]_{436}^{20} = +108,0^\circ$ (c = 1,0, metanol).



17 g de este sulfonato de alcanfor se sacuden con 300 cc de una solución de sosa cáustica al 10 % y 500 cc de cloruro de metileno hasta que todo el material se haya disuelto. La fase orgánica se separa, se extrae nuevamente 2 veces con cloruro metilénico, los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación. El residuo se re-
5 cristaliza de acetona, con lo cual se obtiene el (+)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol con un P.F. de 158-160°. $[\alpha]_{436}^{20} = +144,9^\circ$ (c = 1,0, metanol).

10 EJEMPLO 22: Clorhidrato de (+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 21, excepto que se usa como material inicial

(-)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol (P.F. 158-160°, de acetona; $[\alpha]_{436}^{20} = -144,9^\circ$ [c = 1,0, metanol]).

El clorhidrato de (+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina tiene un P.F. de 255-260° (descomp.).

$[\alpha]_{436}^{20} = +173,0^\circ$ (c = 1,0, metanol).

20 El (-)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol, usado como material inicial, se produce como sigue:

El monohidrato de sulfonato de alcanfor del otro antípoda puede obtenerse del licor madre etanólico que resulta durante la producción de (+)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-
25 indeno[1,2-c]piridin-5-ol mediante cristalización fraccionada de



isopropanol. P.F. 159-161°. $[\alpha]_{436}^{20} = +7,5^{\circ}$ (c = 1,0, metanol).

El sulfonato de alcanfor resultante se sigue elaborando en forma análoga a la arriba descrita para el primer antípoda, con lo cual se obtiene (-)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol con un P.F. de 158-160°.

$[\alpha]_{436}^{20} = -144,9^{\circ}$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 23: Clorhidrato de (-)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa como material inicial

(+)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol (P.F. 158-160°, de acetona; $[\alpha]_{436}^{20} = +144,9^{\circ}$ [c = 1,0, metanol]).

El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 255-260° (descomp.). $[\alpha]_{436}^{20} = -173,0^{\circ}$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 24: Clorhidrato de (+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 5, excepto que se usa como material inicial

(-)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4,4a,9b-hexahidro-5H-indeno[1,2-c]piridin-5-ol (P.F. 158-160°, de acetona; $[\alpha]_{436}^{20} = +144,9^{\circ}$ [c = 1,0, metanol]).

El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 255-260° (descomp.). $[\alpha]_{436}^{20} = +173,0^{\circ}$ (c = 1,0, metanol).

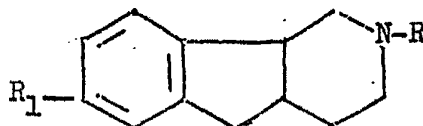


N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones

5. anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 4617/68 de 28 de marzo de 1.968 y
10. 2579/69 de 20 de febrero de 1.969. 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 1er Certificado de Adición en España: "Mejoras
15. introducidas en el objeto de la patente principal número 341.989, concedida el 18 de septiembre de 1.968, por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE INDENOPIRIDINA"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:

20. 1ª - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 341.989, concedida el 18 de septiembre de 1.968, por: Procedimiento para preparar derivados de indenopiridina de fórmula I,

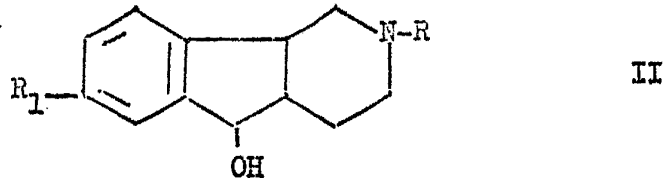


I

25. en la que R significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo inferior, el radical bencilo o feniletilo,



y R_1 significa hidrógeno, cloro, bromo o un radical alquilo inferior, caracterizadas porque se separa agua de un compuesto de fórmula II,



5. en la que R y R_1 tienen los significados arriba indicados, mediante tratamiento con un haluro de un ácido fuerte.

2ª - Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el haluro de un ácido fuerte es cloruro de tionilo.

10. 3ª - Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque para la producción de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, que se selecciona de

15. 2-(2-butinil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, 2-(2-metilalil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, 2-(trans-2-butenil)-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, 2-(3-butinil)-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 y
20. (+)-7-cloro-2-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, se separa agua del compuesto 5-hidroxi correspondiente de fórmula II, indicada en la reivindicación 1, mediante tratamiento con un ácido fuerte.

25. 4ª - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 341.989, concedida el 18 de

26 MAR



- 19 -

septiembre de 1.968, por: "Procedimiento para preparar derivados de indenopiridina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

26 MAR. 1968

SAN DOZ, A.G.,

A. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
Abogado, F. Hernández Rula

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed text of the legal representative.