

378547

PATENTE DE INVENCION

Case 100-2911/11

3700/RO/PG

SECCION	
CLASIFICACION	
CLASE	C 07 A 61
SUBCLASE	D K



Memoria Descriptiva

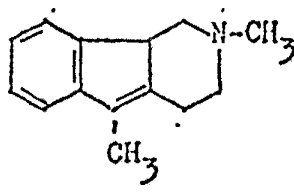
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,5-DIMETIL-1,3,4,9b-TETRAHIDRO-2H-INDENO[1,2-c]PIRIDINA.

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

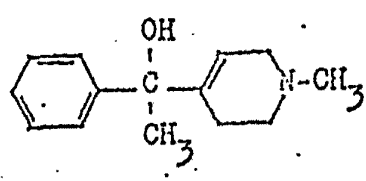
La presente invención se relaciona con 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina de fórmula I,

378547



I

El compuesto de fórmula I puede producirse tratando 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-4)etan-1-ol de fórmula IV



IV

con un ácido fuerte.

El compuesto de fórmula I se obtiene tratando un compuesto de fórmula IV con un ácido fuerte, por ejemplo con una solución acuosa de bromuro de hidrógeno o una solución acuosa de ácido clorhídrico o sulfúrico, o con ácido metanosulfónico. Por ejemplo se añade 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-4)etan-1-ol a una solución acuosa al 48% aprox. de bromuro de hidrógeno, a continuación se agita la mezcla a una temperatura de 20-70°C durante aprox. 2 horas y seguidamente se evapora hasta sequedad, con lo cual se obtiene como residuo el bromhidrato de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno [1,2-c]piridina. La base libre puede obtenerse mediante tratamiento subsiguiente con una solución de hidróxido de amonio.

378547



La 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina de fórmula I puede aislarse y purificarse en forma de por sí conocida como base libre o en la forma de una de sus sales. Es un compuesto básico, el que con ácidos inorgánicos y orgánicos forma sales estables, generalmente hidrosolubles y cristalinas.

El compuesto de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacológicamente toleradas poseen propiedades farmacodinámicas interesantes, mientras ^{que} su toxicidad es baja. En ensayos con animales ha sido posible encontrar especialmente propiedades sedativo-neuro-
lépticas, por ejemplo un refuerzo de la narcosis con barbitúricos, y una inhibición de la actividad locomotora espontánea e inducida por la amfetamina en ratones. Los compuestos también exhiben un fuerte efecto hacia la agresividad en ratones causada por el aislamiento. La actividad neuroléptica de los nuevos compuestos también se manifiesta en los ratones por una inhibición de la reacción de fuga condicionada (pole jump experiment, shuttle box situation). Los compuestos también producen un estado de catalepsia en las ratas.

Además los compuestos inhiben la ptosis producida por la tetrabenacina en las ratas, lo cual es una prueba de las propiedades antideprimentes.

Las propiedades analgésicas de los nuevos compuestos se manifiestan por ejemplo en el ensayo de la placa caliente a aprox. 3,0 mg/kg (i.p.) o aprox. 2,3 mg/kg (p.o.) por una inhibición del



378547 14 ABR. 1970

síndrome de la p-benzoquinona en los ratones, y en el ensayo de la cola de mono a aprox. 3,2 mg/kg (p.o.) o aprox. 0,6 mg/kg (i.p.) en los monos rhesus.

5 Para las indicaciones arriba mencionadas las dosis que se usen variarán dependiendo del modo de aplicación y de las condiciones que se han de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios con una dosificación diaria de aprox. 0,1 a aprox. 10 mg/kg de peso del cuerpo. Esta dosificación diaria puede aplicarse convenientemente en 2 a 3 porciones o en forma retard. Para los 10 mamíferos más grandes la dosis diaria asciende a aprox. 10 a 600 mg, y las dosis parciales adecuadas para aplicación oral contienen aprox. 5 a 50 mg de los compuestos, aparte de diluyentes o materiales de soporte, sólidos o líquidos.

15 Los experimentos con animales, usados para demostrar las propiedades farmacológicas de los nuevos compuestos, en cuanto no sean métodos normales, largo tiempo conocidos, están descritos en las siguientes publicaciones, o son modificaciones de los métodos allí descritos:

20	Refuerzo de la narcosis con barbitúricos:	Winter, J.Pharmacol.Exp.Therap. 94, 7 (1948).
	Agresividad en ratones producida por el aislamiento:	Valzelli et al., European J.Pharmacol. 2, 144 (1967)

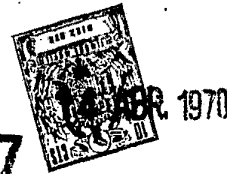
3785474



- 5 Pole jump experiment: Taeschler y Cerletti,
Nature (Londres) 811, 823 (1959)
Taeschler, Cerletti et al., Psychiatria
et Neurologia 139, No. 1-2 (1960)
- 5 Cook y Weidly,
Ann. N.Y. Acad.Sci. 66, 740 (1956)
- Antagonismo a la Halliwell y Quinton, Brit.J.Pharmac.
10 tetrabenacina: 25, 330 (1964) (modificación de este
método reemplazando la reserpina por
la tetrabenacina)
- Ensayo de la placa caliente: Woolfe y McDonald,
J.Pharmacol.Exp.Therap. 80, 300 (1944)
- Inhibición del síndrome de Okun et al.,
15 la p-benzoquinona: J.Pharmacol.Exp.Therap. 139, 107 (1963)
Seigmund et al.,
Proc.Soc.Exp.Biol. 95, 729 (1957)
- Ensayo de la cola de mono: Roemer, Proceedings of the International
Symposium on Pain, Paris, abril 1967, en
"Pain", Academic Press, Nueva York,
20 Londres 1968, páginas 165-170.

Debido a sus valiosas propiedades farmacodinámicas el uso
de los nuevos compuestos está indicado en el tratamiento de con-
diciones psicóticas, neuróticas y depresivas, y en casos clínicos
en los que está indicada una medicación psicotrópica. Los nuevos com-
25 puestos también pueden usarse en la medicina interna como
analgésicos, y en todos los casos en los que desea calmar el dolor.

378547



Los nuevos compuestos pueden usarse como medicamentos por sí mismos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicación entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas, las que también están incluidas en la presente invención, se trabajan los nuevos compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos, farmacológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
- para cápsulas : ácido tartárico, lactosa;
- 10 para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos, ceras.

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

Como ejemplos de preparaciones adecuadas pueden citarse las tabletas o cápsulas duras de gelatina, conteniendo 10 a 30 mg de clorhidrato de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]-piridina.

20 Las tabletas pueden producirse granulando, por ejemplo, aprox. 6 partes de clorhidrato de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina con aprox. 12 partes de ácido tartárico, aprox. 2,5 partes de pirrolidona polivinílica y aprox. 2,5 partes de talco, aprox. 5 partes de almidón de maíz, aprox. 1 parte de ácido esteárico

378547



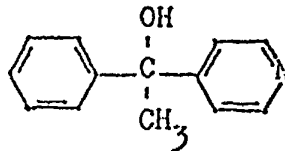
10-2911/II

y aprox. 71 partes de lactosa, y comprimiendo el granulado resultante en forma de tabletas.

Las cápsulas duras de gelatina se producen mezclando, por ejemplo, aprox. 1 parte de clorhidrato de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina con aprox. 2 partes de ácido tartárico y aprox. 36 partes de lactosa, y llenando cápsulas con la mezcla resultante.

El material inicial para la producción de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina puede, por ejemplo, obtenerse como sigue:

El compuesto de fórmula IV se obtiene convirtiendo 1-fenil-1-(piridil-4)etan-1-ol de fórmula VII



VII

en el compuesto de N-metil-piridinio correspondiente, por ejemplo mediante reacción con bromuro de metilo o yoduro de metilo, y reduciendo el compuesto de N-metil-piridinio resultante al compuesto de fórmula IV. Esta reducción se efectúa preferentemente con borohidruro de sodio en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo metanol u otro alcohol, mezclado facultativamente con agua.

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

378547

- 8 - 14



10-2911/II

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

2,3 g de 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-4)-
etan-1-ol se añaden en porciones con agitación a 30 cc de una solución
acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno. La mezcla se agita a temperatu-
5 ra ambiente durante 2 horas y a continuación se evapora hasta sequedad
a 60° y a presión reducida. El residuo se recoge en una solución dos
normal de hidróxido de amonio, la base liberada se extrae con benceno
y los extractos se secan sobre sulfato de magnesio; el disolvente
se evapora y el residuo se destila en un vacío, con lo cual la
10 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina destila a
95-100° (temperatura medida en el baño de aire). El clorhidrato tiene
un P.F. de 203-205° (descomp.) después de cristalizar de isopropanol.

El 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-4)etan-
1-ol, usado como material inicial, puede producirse como sigue:

15 45 g de bromuro de metilo gaseoso se pasan a través de
una solución de 9,6 g de 1-fenil-1-(piridil-4)etan-1-ol en 100 cc de
metanol a una temperatura de -10° a 0° con agitación. La mezcla de la
reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y a con-
tinuación se evapora hasta sequedad. El residuo resultante se recoge
20 en 350 cc de metanol y se añaden en porciones 18,4 g de borohidruro de
sodio con agitación, manteniéndose la temperatura entre 20° y 30° en-
friando de vez en cuando. La mezcla de la reacción se agita a tempera-
tura ambiente durante 17 horas, a continuación se concentra mediante
evaporación a 50° y a presión reducida, el residuo se recoge en 100 cc
25 de agua y se extrae varias veces con cloroformo. Las fases orgánicas

378547⁹



10-2911/II

se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación, con lo cual se obtiene como residuo el 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-4)etan-1-ol; P.F. 138-140° después de cristalizar de benceno.

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

Una solución de 50 g de 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-4)etan-1-ol en 500 cc de ácido clorhídrico al 20 % se calienta hasta ebullición durante 15 horas. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación a 60° y a presión reducida, el residuo se recoge en agua, y se añade carbonato de potasio a la solución hasta que se obtiene una fuerte reacción alcalina (pH aprox. 10). La base liberada se extrae con éter, los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora. El residuo se destila en un tubo bomba a presión reducida, P.E. 130-140°/0,2 mm de Hg (temperatura medida en el baño de aire). El destilado se disuelve en 30 cc de isopropanol y se le añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico en etanol, y después de enfriar a 0° cristaliza el clorhidrato de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina puro con un P.F. de 197-200° (descomp.).

10

15

20

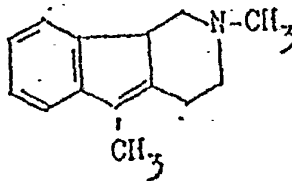
378547 14 APR



NOTA

- 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 tres solicitudes de patente presentadas en Suiza nos. 7561/68 de 21 de mayo de 1968; 17652/68 de 27 de noviembre de 1968 y 4568/69 de 26 de marzo de 1969, accogiéndose 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 LA OBTENCION DE 2,5-DIMETIL-1,3,4,9b-TETRAHIDRO-2H-INDENO[1,2-c]PIRIDINA, caracterizándose por lo siguiente:

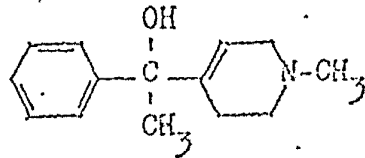
- 1.- Procedimiento para la obtención de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina de fórmula I



I

378547¹⁴

caracterizado porque se trata 1-fenil-1-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridil-4)etan-1-ol de fórmula IV



IV

con un ácido fuerte.

5. 2.- Procedimiento para la obtención de 2,5-dimetil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

14 ABR. 1970

SANDOZ, A.G.

I. GOMEZ ACEBO Y MODEI
e. p. Firmado: F. Hernández Ruiz