

PATENTE DE INVENCION

Caso 100-3066



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE 07	A61
SUBCLASE D	K

379284

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE (4aRS,5SR,9bSR)-, (4aRS,5SR,9bRS)- y (4aRS,5RS,9bRS)- 1,3,4,4a,5,9b-HEXA HIDRO-5-FENIL-2H-INDENO/1,2-c/PIRIDINAS.

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

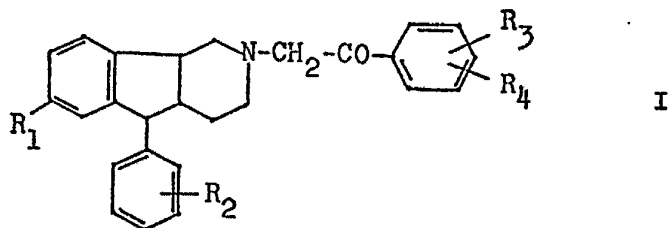
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas (4aRS,5SR,9bSR)- (4aRS,5SR,9bRS)- y (4aRS,5RS,9bRS)- 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5fenil-2H-indeno/1,2-c/piridinas de fórmula I.

379284

- 2 -



100-3066

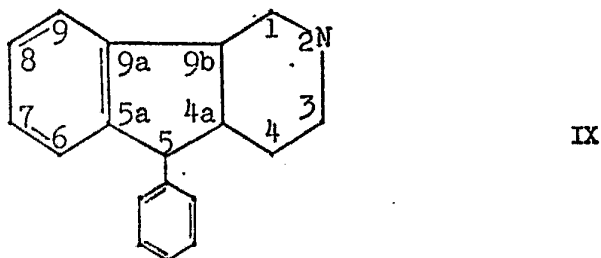


en donde R_1 significa hidrógeno, un radical alquilo inferior,
flúor, bromo o cloro, y
cada una de

R_2 , R_3 y R_4 significa hidrógeno, un radical alquilo
inferior, flúor, bromo, cloro, un radical alcoxi
o alquiltio inferior, o el radical trifluorometilo,

y con un procedimiento para la producción de las mismas.

Los compuestos de fórmula I poseen la estructura fundamen-
tal representada por la fórmula IX.



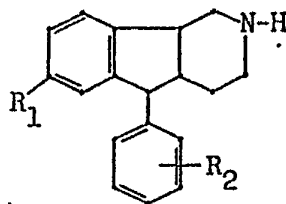
10 Los compuestos I tienen tres centros de asimetría en el sistema de
anillo tricíclico, a saber los átomos de carbono en las posiciones
4a, 5 y 9b. Por lo tanto, teóricamente pueden existir cuatro
isómeros, que difieren el uno del otro por la posición de los átomos
de hidrógeno en los centros de asimetría.

15 Se usa la nomenclatura de R.S.Cahn, C.K.Ingold y V.Prelog,
Angewandte Chemie 78, 413 (1966).



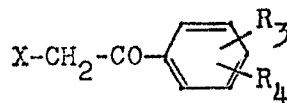
<u>Nombre</u>	<u>Posición del átomo de hidrógeno</u>	
(4aRS,5SR,9bSR)	4a/9b trans	4a/5 trans
(4aRS,5SR,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 trans
(4aRS,5RS,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 cis

5 De acuerdo con la invención los nuevos derivados de indeno-
piridina de fórmula I se obtienen haciendo reaccionar un compuesto
de fórmula II,



II

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
y que posee la misma configuración como el producto final deseado de
10 fórmula I, con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, y
X significa el radical ácido de un éster reactivo,
en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción
y en presencia de un agente de condensación básico.

15 Cuando el procedimiento de la invención se efectúa usando
una forma isomérica de un compuesto de fórmula II como material
inicial, entonces se obtiene la misma forma isomérica de un compuesto
de fórmula I.

La invención se explica detalladamente a continuación:

379284

- 4 -

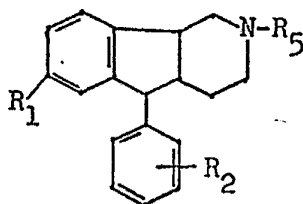


100-3066

Un compuesto de fórmula II en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo en una amida de ácido dialquil(inferior)-carboxílico tal como dimetilformamida, o en un alcohol inferior tal como etanol, o en un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, o en una cetona tal como acetona, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, preferentemente a una temperatura elevada entre 60° y 150°C, en presencia de un agente de condensación básico, teniendo la reacción una duración de media hora a 24 horas, pero normalmente de 1 a 4 horas. Los siguientes son ejemplos de agentes de condensación básicos, adecuados: carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sodio o de potasio, o aminas alquílicas terciarias inferiores tal como trietilamina, o un exceso de un equivalente del compuesto de fórmula II.

Los radicales alquílicos inferiores representados por el símbolo R_1 preferentemente tienen de 1 a 4, especialmente de 1 a 2 átomos de carbono, los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio inferiores representados por los símbolos R_2 , R_3 y R_4 preferentemente tienen de 1 a 4, especialmente de 1 a 2 átomos de carbono.

Un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula II se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IIa,



IIa



1971

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y
 R_5 significa el radical metilo o bencilo,
 con un éster del ácido clorofórmico de fórmula IV,



5 en donde R_6 significa un radical alquilo inferior,
 un radical fenilo o bencilo,
 para dar el uretano correspondiente, y estos uretanos se hidrolizan
 a continuación.

La reacción de un compuesto de fórmula IIa con un éster
 del ácido clorofórmico de fórmula IV se efectúa preferentemente en
 10 un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
 por ejemplo benceno anhidro, y a la temperatura de ebullición de la
 mezcla de la reacción. Para esta reacción se prefieren especialmente
 como materiales iniciales los ésteres del ácido clorofórmico de
 fórmula IVa,



15 en donde R_6^{I} significa un radical alquilo inferior.

Los uretanos resultantes pueden purificarse en forma de por sí
 conocida o pueden usarse como tal para el subsiguiente desdoblamiento
 del uretano.

20 La separación del radical COOR_6 de los uretanos puede
 efectuarse con un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como
 ácido clorhídrico, o una base, por ejemplo un hidróxido de metal
 alcalino tal como hidróxido de potasio o de sodio, en un alcohol
 inferior tal como n-butanol, preferentemente a la temperatura de

379284

- 6 -



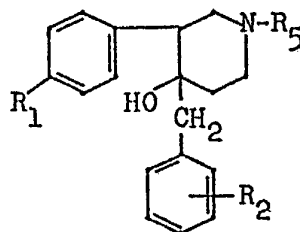
100-3066

ebullición de la mezcla de la reacción. La hidrólisis con un hidróxido de metal alcalino puede dar por resultado una transposición total o parcial de los compuestos (4aRS,5RS,9bRS) en compuestos (4aRS,5SR,9bRS).

5

Los compuestos de fórmula IIa pueden obtenerse

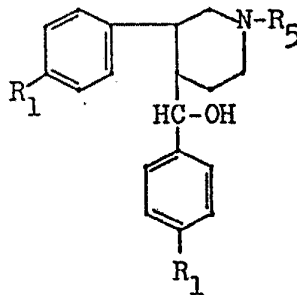
a) ciclizando un compuesto de fórmula V,



V

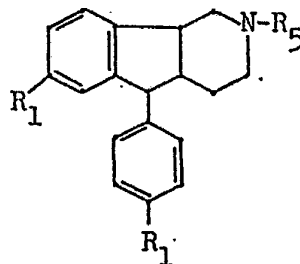
en donde R_1 , R_2 y R_5 tienen los significados arriba indicados, o

b) ciclizando un compuesto de fórmula Va,

Va

en donde R_1 y R_5 tienen los significados arriba indicados,

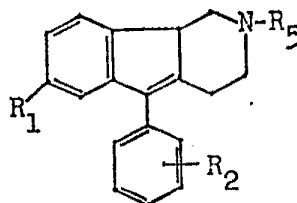
10 para producir un compuesto de fórmula IIb,

IIb



en donde R_1 y R_5 tienen los significados arriba indicados, o

c) reduciendo un compuesto de fórmula VI,



VI

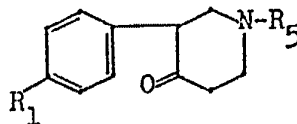
en donde R_1 , R_2 y R_5 tienen los significados arriba indicados, para producir un compuesto (4aRS,5RS,9bRS) de fórmula IIa, o

5 d) calentando un compuesto (4aRS,5RS,9bRS) de fórmula IIa en un medio alcalino para producir un compuesto (4aRS,5SR,9bRS) de fórmula IIa.

Los procedimientos a) y b) proporcionan principalmente los compuestos (4aRS,5SR,9bSR) y (4aRS,5SR,9bRS), la relación de los isómeros dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R_1 y R_2 .

La ciclización de acuerdo con los procedimientos a) y b) puede efectuarse con ácido polifosfórico, facultativamente en presencia de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un hidrocarburo cíclico tal como benceno, tolueno, xileno o tetralina, durante un período que fluctúa entre 1 y 24 horas a una temperatura entre 80° y 150°C.

Un procedimiento usado para la producción de los compuestos de fórmula V está caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula VII,



VII

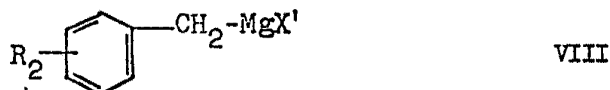
379284

- 8 -

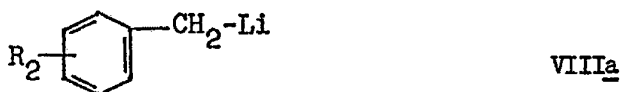


100-3066

en donde R_1 y R_5 tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto organometálico de fórmula VIII,



o de fórmula VIIIa,



en donde R_2 tiene el significado arriba indicado, y

5

X' significa cloro o bromo,

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
y se hidroliza el complejo resultante.

10

Para la reacción de los compuestos de fórmula VII con los
compuestos de fórmula VIII ó VIIIa puede usarse como disolvente que
sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo, un éter
cíclico o de cadena abierta, tal como éter dietílico o tetrahidro-
furano, y la reacción se efectúa preferentemente a una temperatura
entre 20° y 70°C. Como compuesto organometálico de fórmula VIII ó
VIIIa puede usarse, por ejemplo, bromuro de bencil-magnesio o
bencil-litio.

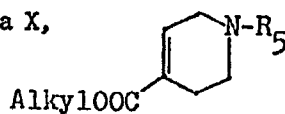
15

Los compuestos de fórmula VII pueden producirse reaccionan-
do un éster de ácido 2-fenil-acrílico apropiadamente substituido en el
radical fenilo con un éster de ácido 3-aminopropiónico apropiada-
mente substituido en el átomo de nitrógeno, ciclizando el producto de
la adición mediante tratamiento con un agente de condensación básico,
e hidrolizando y descarboxilando el compuesto resultante.

20

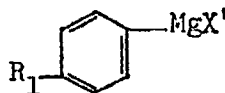


Los compuestos de fórmula Va pueden obtenerse reaccionando un compuesto de fórmula X,



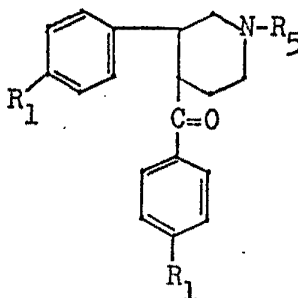
X

en donde R_5 tiene el significado arriba indicado, con por lo menos dos moléculas-gramo de un compuesto de fórmula VIIIb,



VIIIb

5 en donde R_1 y X' tienen los significados arriba indicados, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, hidrolizando el producto de la reacción y reduciendo el compuesto resultante de fórmula XI,



XI

en donde R_1 y R_5 tienen los significados arriba indicados.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, farmacológicamente toleradas, poseen propiedades farmacodinámicas interesantes mientras su toxicidad es baja, y por lo tanto su uso está indicado como medicamentos.

15 Los compuestos exhiben un efecto de antagonismo a la serotonina, como puede verse de los resultados del ensayo de toxicidad de la serotonina con cobayas. Las dosis que se apliquen podrán variar naturalmente dependiendo del modo de aplicación y de la condición que

379284

- 10 -



100-3066

se ha de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con una dosis de 0,5 a 20 mg/kg de peso del cuerpo. En caso necesario, esta dosis puede aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción
5 prolongada. Para los mamíferos más grandes una dosificación diaria adecuada es de aprox. 1 a 30 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen aprox. 0,3 a 15 mg de los compuestos de fórmula I aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

Los compuestos exhiben además una inhibición de la
10 agregación de hematoblastos, como lo indica el ensayo de la agregación de hematoblastos inducida por ADP in vitro. Las dosis que se apliquen podrán variar naturalmente dependiendo del modo de aplicación y de la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios con una dosis de 0,5 a 10 mg/kg de
15 peso del cuerpo; en caso necesario, esta dosis podrá aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción prolongada. Para los mamíferos más grandes una dosificación diaria adecuada es de aprox. 10 a 400 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen de aprox. 3 a 200 mg de los compuestos de fórmula I aparte
20 de materiales de soporte sólidos o líquidos.

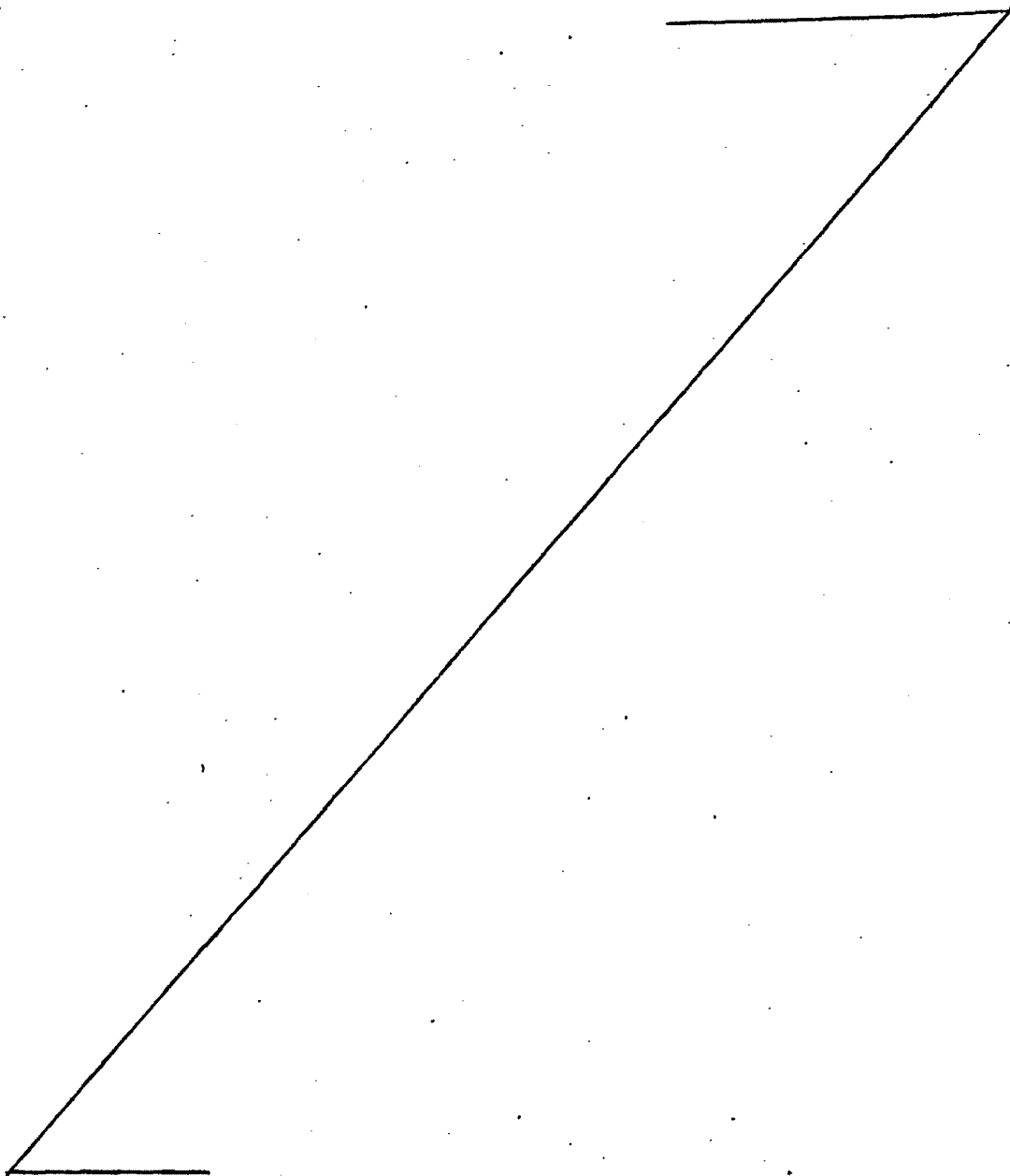
Los compuestos de fórmula I o sus sales de adición de ácido, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como medicamentos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas con adyuvantes farmacológicamente inertes.



En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o con procedimientos de por sí conocidos.

5

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



379284

- 12 -



1970 100-3066

EJEMPLO 1: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-2-fenacil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Una solución de 7,9 g de cloruro de fenacilo en 50 cc de dimetilformamida se añade por gotas a temperatura ambiente a una suspensión de 14,4 g de (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina y 10,9 g de carbonato de sodio en 100 cc de dimetilformamida. A continuación la mezcla de la reacción se calienta en un baño de aceite de 130° durante 2 horas, se enfría luego a temperatura ambiente y se vierte sobre 500 g de hielo. La fase acuosa se sacude 3 veces con 500 cc de éter dietílico cada vez, la fase de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se purifica con carbón animal y se concentra hasta un volumen de aprox. 200 cc a presión reducida. Después de enfriar en un refrigerador cristaliza el compuesto del título. P.F. 85-86°.

Los compuestos siguientes de fórmula I pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (Ejemplos 2 a 17):

EJ.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Configuración	Constantes fisico-químicas
2	Cl	4-Cl	H	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 95-100°
3	Cl	4-Cl	H	H	4aRS,5SR,9bRS	P.F. del hidrogen-fumarato 190-191°
4	H	H	4-Br	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 138-139°
5	H	H	4-Cl	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 147-148°
6	H	H	2-Cl	5-Cl	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 128-129°
7	H	H	2-CH ₃	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 106-107°
8	H	H	3-CH ₃	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 121-123°
9	H	H	4-CH ₃	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 127-129°
10	H	H	3-OCH ₃	H	4aRS,5SR,9bSR	P.F. 112-114°



Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Configuración	Constantes físico-químicas
11	H	H	4-OCH ₃	H	4aRS, 5SR, 9bSR	P.F. 108-110°
12	H	H	H	H	4aRS, 5RS, 9bRS	P.F. del clorhidrato 237-240° (descomp.)
13	H	H	H	H	4aRS, 5SR, 9bRS	P.F. del hidrogenfumarato 193-196° (descomp.)
14	CH ₃	4-CH ₃	H	H	4aRS, 5SR, 9bRS	P.F. del hidrogenfumarato 185° (descomp.)
15	Cl	4-Cl	4-OCH ₃	H	4aRS, 5SR, 9bRS	P.F. del hidrogenfumarato 197-202° (descomp.)
16	Cl	4-Cl	3-CH ₃	H	4aRS, 5SR, 9bRS	P.F. del hidrogenfumarato 192-194° (descomp.)
17	Cl	4-Cl	3-OCH ₃	4-OCH ₃	4aRS, 5SR, 9bRS	P.F. del hidrogenfumarato 210-212° (descomp.)

EJEMPLO 18: (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-fenacil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

8,5 g de carbonato de sodio anhidro se añaden a una solución de 10,0 g de (4aRS, 5SR, 9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en 75 cc de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se calienta hasta 100°. 12,4 g de cloruro de fenacilo se añaden en porciones a la misma temperatura en el transcurso de dos horas, la mezcla de la reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos más, se enfría a 20° y se vierte dentro de 200 cc de una solución de sal común al 20%. El producto precipitado se extrae con cloruro de metileno, la solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa mediante

379284

- 14 -



70 100-3066

destilación a presión reducida. El residuo aceitoso se disuelve luego en 100 cc de etanol, el valor pH de la solución resultante se ajusta a 3 con ácido clorhídrico en etanol y se añaden 10 cc de éter. La mezcla se deja reposar a 0°, después de lo cual se separa mediante
5 filtración el clorhidrato precipitado del compuesto del título, que tiene un P.F. de 250-255°.

Este clorhidrato se suspende en 100 cc de agua y 300 cc de cloruro de metileno, la suspensión se alcaliniza con una solución de sosa cáustica, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se
10 sacude nuevamente 2 veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida. El residuo se cristaliza de etanol, con lo cual se obtiene la
(4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-fenacil-5-fenil-2H-
15 indeno[1,2-c]piridina con un P.F. de 103,5-105°.

Los compuestos usados como materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

EJEMPLO 19: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 1)

20 Una solución de 28 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 40 cc de benceno se añade por gotas a temperatura ambiente y en el transcurso de 10 minutos a una solución de 19 g de
(4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-
indeno[1,2-c]piridina en 150 cc de benceno. La mezcla de la reacción
25 se calienta luego al reflujo durante 3 horas, a continuación se enfría



a 20°, se lava con ácido clorhídrico 2 normal y con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente mediante destilación a presión reducida, el residuo se disuelve en 150 cc de n-butanol, se añaden 73 g de hidróxido de potasio y la mezcla se agita en un baño de aceite de 130° durante 1 hora y media. Después de enfriar a 70°, la mezcla se diluye con 300 cc de benceno y se lava con agua hasta neutralidad. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa mediante destilación, con lo cual destila el compuesto del título a 194°/0,01 mm de Hg. El compuesto obtenido en forma cristalina de etanol/agua (6:4) tiene un P.F. de 45-46°.

Los compuestos siguientes de fórmula II pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19 (Ejemplos 20 a 23):

Ej.	R ₁	R ₂	Configuración	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
20	Cl	4-Cl	4aRS, 5SR, 9bSR	P.E. 210°/0.06 mm de Hg	2
21	Cl	4-Cl	4aRS, 5SR, 9bRS	P.E. 175-180°/ 0.01 mm de Hg	3, 15 16, 17
22	CH ₃	4-CH ₃	4aRS, 5SR, 9bRS	P.F. del hidrogen-fumarato 210-213°	14
23	H	H	4aRS, 5SR, 9bSR	P.F. del clorhidrato 292-294°	4-11 y 18

EJEMPLO 24: (4aRS, 5RS, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 12)

Una solución de 12 g de (4aRS, 5RS, 9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en 120 cc de benceno absoluto se añade por gotas a 70-75° y en el transcurso de media hora a una solución de 15 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 60 cc de benceno. La mezcla se hierve luego al reflujo

379284

- 16 -



100-3066

durante 2 horas y media, se enfría, se separa mediante filtración un poco de clorhidrato de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina precipitado y el filtrado se concentra mediante evaporación. La (4aRS,5RS,9bRS)-2-etoxicarbonil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina bruta, aceitosa resultante se hierve al reflujo durante 16 horas con una mezcla de 75 cc de ácido acético glacial y 75 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se evapora hasta sequedad en vacío, el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de isopropanol y se añade éter, después de lo cual cristaliza el clorhidrato de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina. Este se re-cristaliza de isopropanol/éter y luego tiene un P.F. de 230-232° (descomp.).

El compuesto siguiente de fórmula II puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 24 (Ejemplo 25):

Ej.	R ₁	R ₂	Configuración	Constantes fisico-químicas	para Ej.
25	H	H	4aRS,5SR,9bRS	P.F. del clorhidrato 287-289° (descomp.)	13

EJEMPLO 26: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 19)

35 g de 4-(α -hidroxi-p-metilbencil)-1-metil-3-p-tolil-piperidina se añaden en el transcurso de 5 minutos a 280 g de ácido polifosfórico que ha sido calentado previamente hasta 100°. La mezcla de la reacción se agita a 130° durante 30 minutos y seguidamente se vierte sobre 200 g de hielo. La mezcla se alcaliniza luego



con una solución 5 normal de sosa cáustica y se sacude 3 veces con 400 cc de éter dietílico. Después de lavar con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa mediante destilación y el residuo aceitoso se destila en alto vacío. La (4aRS,5SR,9bSR)-
 5 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina destila a 165-170°/0,1 mm de Hg. El compuesto obtenido en forma cristalina de acetonitrilo tiene un P.F. de 106-107°.

El compuesto siguiente de fórmula IIa puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 26 (Ejemplo 27):

Ej.	R ₁	R ₂	R ₅	Configuración	Constantes fisico-químicas	para Ej.
27	H	H	CH ₃	4aRS, 5SR, 9bSR	P.F. 83°	23

10 EJEMPLO 28: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para los Ejemplos 24 y 29)

Una solución de 30 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en 200 cc de ácido acético glacial se sacude a 40° durante 20 horas con un catalizador de óxido de platino e
 15 hidrógeno a una presión inicial de 6 atmósferas. El catalizador se separa luego mediante filtración, la solución se concentra mediante evaporación en vacío, el residuo se divide entre una solución diluida de sosa cáustica y cloruro de metileno, la solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante
 20 evaporación. La base resultante se disuelve en isopropanol y se añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter, después de lo cual cristaliza el clorhidrato de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-

379284

- 18 -



1970

100-3066

2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina. Después de la recristalización de isopropanol el compuesto tiene un P.F. de 270-272° (descomp.).

EJEMPLO 29: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 25)

5 10 g de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina se hierven al reflujo durante 24 horas con una solución de 80 g de hidróxido de potasio en 200 cc de butanol. La mezcla se vierte luego sobre 1000 cc de agua, se sacude 2 veces con éter, la solución de éter se lava con una solución de
10 cloruro de sodio y después de secar sobre sulfato de magnesio se concentra mediante evaporación. El aceite resultante se disuelve en isopropanol y se añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter, después de lo cual cristaliza el clorhidrato de (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina.
15 Después de la cristalización de isopropanol el compuesto tiene un P.F. de 287-289° (descomp.).

EJEMPLO 30: (4aRS,5SR,9bSR)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 20)

20 100 g de 4-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metil-piperidina se añaden en porciones en el transcurso de 15 minutos a 800 g de ácido polifosfórico que ha sido previamente calentado hasta 110°. La mezcla de la reacción se agita luego a la misma temperatura durante 8 horas y a continuación se vierte sobre una mezcla
25 de 3 kg de hielo y 1500 cc de cloruro de metileno con agitación.

379284

- 19 -



1970

100-3066

La mezcla se neutraliza a continuación con una solución concentrada de sosa cáustica, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se sacude 3 veces con 1000 cc de cloruro de metileno cada vez. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa mediante destilación a presión reducida. El residuo aceitoso se destila en alto vacío, con lo cual destila la fracción primaria en forma de aceite a 195-200°/0,01 mm de Hg. La porción obtenida en forma cristalina de acetonitrilo es una mezcla de isómeros que tiene un P.F. de 95-110°. De esta mezcla se obtiene con ácido fumárico en etanol un fumarato que tiene un P.F. de 224-225°. Esta sal se divide entre éter dietílico y una solución 2 normal de sosa cáustica, la fase de éter se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa, con lo cual se obtiene la (4aRS,5SR,9bSR)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]-piridina. Después de la recristalización de n-hexano, el compuesto tiene un P.F. de 112-114°.

EJEMPLO 31: (4aRS,5SR,9bRS)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 21)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 30. Después de separar el fumarato, el licor madre del fumarato se concentra completamente mediante evaporación a presión reducida y el residuo se divide entre éter dietílico y una solución 2 normal de sosa cáustica. Después de secar y de concentrar la fase de éter, el residuo se recristaliza de n-hexano, con lo cual se obtiene la (4aRS,5SR,9bRS)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina con un P.F. de 122-125°.

379284

- 20 -



100-3066

EJEMPLO 32: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 22)

12 g de clorhidrato de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina se añaden a una solución de 48 g de hidróxido de potasio en 120 cc de n-butanol y la mezcla se calienta en un baño de aceite de 150° durante 18 horas. La mezcla enfriada se vierte luego sobre agua de hielo y la fase acuosa se extrae 3 veces con 200 cc de éter dietílico cada vez. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, después de lo cual se concentran completamente mediante evaporación a presión reducida. El clorhidrato de (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, obtenido de alcohol/éter dietílico, tiene un P.F. de 305-309° (descomp.).

EJEMPLO 33: 4-(α -hidroxi-p-metilbencil)-1-metil-3-p-tolil-piperidina (para el Ejemplo 26)

a) 7,3 g de magnesio se cubren con una capa de tetrahidrofurano absoluto y se añaden unos cuantos cristales de yodo. Luego se añade por gotas una solución de 51,3 g de p-bromotolueno en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto, de tal modo que la reacción siga su curso. La mezcla de la reacción se calienta luego al reflujo durante 1 hora y media y a la solución de Grignard resultante se le añade a la temperatura del reflujo una solución de 16,9 g de éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-isonicotínico en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla de la reacción se calienta seguidamente al reflujo durante 1 hora y 15 minutos, se enfría luego a 10° y se añade con



agitación a una mezcla de 40 g de cloruro de amonio, 50 cc de agua, 50 g de hielo y 500 cc de cloruro de metileno. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se sacude nuevamente 3 veces con 300 cc de cloruro de metileno, los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa mediante destilación. El residuo aceitoso se destila en alto vacío, con lo cual destila la 1-metil-4-p-toluoil-3-p-tolil-piperidina a 205-210°/0,05 mm de Hg. El compuesto obtenido en forma cristalina de éter dietílico/pentano tiene un P.F. de 107-108°.

10 b) Una solución de 28,5 g de borohidruro de sodio en 100 cc de agua, estabilizada con 6 cc de una solución 5 normal de sosa cáustica, se añade por gotas a una solución de 92,1 g de 1-metil-4-p-toluoil-3-p-tolil-piperidina en 600 cc de etanol en el transcurso de 30 minutos, de tal modo que la temperatura interna no exceda 40°. La 15 mezcla de la reacción se agita luego a 70° durante 5 horas y media, se evapora a continuación hasta sequedad a presión reducida y el residuo se divide entre 300 cc de agua y 300 cc de cloroformo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente 2 veces con 100 cc de cloroformo cada vez. Los extractos combinados se secan sobre 20 sulfato de magnesio, el disolvente se separa mediante destilación a presión reducida y el residuo, a saber la 4-(α -hidroxi-p-metilbencil)-1-metil-3-p-tolil-piperidina, se recristaliza de éter dietílico/pentano. P.F. 120-123°.

25 Los compuestos siguientes de fórmula Va pueden producirse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 33 (Ejemplos 34 y 35):

379284

- 22 -



100-3066

EJEMPLO 34 (para los Ejemplos 30 y 31):

- a) 4-p-clorobenzoil-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina,
P.F. 118-120°.
- b) 4-(α -hidroxi-p-clorobencil)-3-p-clorofenil-1-
metilpiperidina, P.F. 140-142°.

EJEMPLO 35 (para el Ejemplo 27):

- a) 4-benzoil-1-metil-3-fenilpiperidina,
P.E. 165-180°/0,05 mm de Hg.
- b) 4-(α -hidroxibencil)-1-metil-3-fenilpiperidina,
P.F. 153-157°.

EJEMPLO 36: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-
5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 32)

a) Una solución de 42 g de 4-bromotolueno en 350 cc de éter dietílico absoluto se añade por gotas en el transcurso de 10 minutos y en una atmósfera de nitrógeno a 3,5 g de alambre de litio cortado en pedacitos en 350 cc de éter dietílico absoluto. La mezcla se calienta seguidamente al reflujo durante 1 hora y media, se enfría luego a -70° y se añade en el transcurso de 30 minutos una solución de 26,9 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-2,7-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridin-5(4aH)-ona en 250 cc de éter dietílico absoluto. Se deja subir la temperatura interna de la solución hasta 0°, se sigue agitando a esta temperatura durante 4 horas y se vierte la mezcla de la reacción sobre 1500 g de hielo y 1500 g de agua, la fase acuosa se extrae con 6000 cc de cloroformo, el extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra casi completamente mediante evaporación a presión



reducida. El 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol cristaliza de cloroformo/éter dietílico. P.F. 210-212°.

5 b) 30,7 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol se calientan al reflujo durante 2 horas en 200 cc de ácido clorhídrico 2,5 normal en metanol. La solución se concentra luego completamente mediante evaporación a presión reducida. El clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina se obtiene de alcohol/éter dietílico y
10 tiene un P.F. de 243-245° (descomp.).

La base libre se obtiene dividiendo el clorhidrato entre una solución 2 normal de sosa cáustica y cloroformo, secando el extracto de cloroformo sobre sulfato de magnesio y concentrando a presión reducida hasta obtenerse un aceite de color amarillo pálido.

15 c) Una solución de 26,4 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-2,7-dimetil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina en 200 cc de ácido acético glacial se hidrogena con 0,6 g de óxido de platino a 40° y a 4 atmósferas durante 42 horas. Una vez finalizada la reducción, se separa el catalizador mediante filtración y el filtrado se concentra
20 completamente mediante evaporación a presión reducida. El residuo se recoge en 300 cc de agua, se alcaliniza con solución diluida de sosa cáustica y se sacude 3 veces con 200 cc de éter dietílico cada vez. Los extractos combinados de éter se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa
25 completamente mediante destilación. El residuo aceitoso se convierte

379284

- 24 -



100-3066

luego en el clorhidrato con la cantidad calculada de ácido clorhídrico en etanol. P.F. 252° (descomp.).

EJEMPLO 37: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el Ejemplo 23)

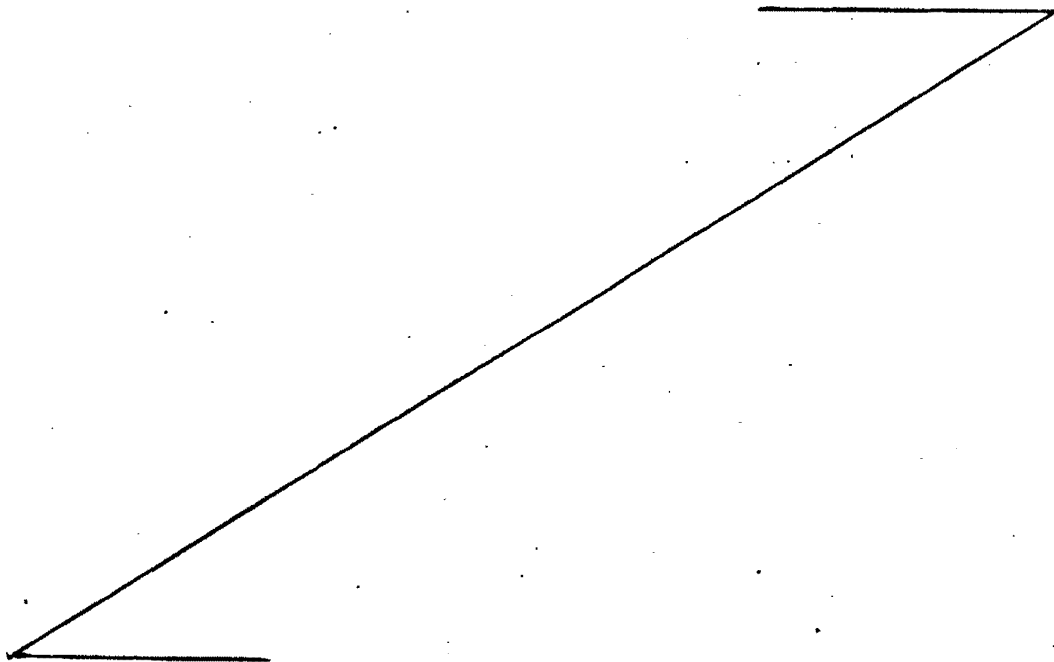
5 a) 4-bencil-1-metil-3-fenil-piperidinol-4.

15,6 g de magnesio se cubren con una capa de 120 cc de éter absoluto, se añade un cristal de yodo y aprox. 5 cc de una solución de 81,4 g de bromuro de bencilo en 400 cc de éter absoluto y la mezcla se calienta hasta que comienza la reacción. Luego se añade
10 por gotas el resto de la solución de bromuro de bencilo arriba indicada, de tal modo que la solución hierva continuamente, y la solución se calienta seguidamente al reflujo durante 4 horas más. A esta solución de bromuro de bencilo-magnesio se le añade por gotas a
15 10° una solución de 61,6 g de 1-metil-3-fenil-piperidona-4 en 300 cc de éter absoluto mientras se agita bien, la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas más y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la
20 reacción se vierte luego con agitación dentro de una solución de 240 g de cloruro de amonio en 150 cc de agua de hielo, se filtra todo el material a través de tierra de diatomeas, la fase orgánica se separa y la solución acuosa se sacude nuevamente con éter. Las soluciones combinadas de éter se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se
25 cristaliza de n-hexano y proporciona 4-bencil-1-metil-3-fenil-piperidinol-4 con un P.F. de 102-104°.



b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Una mezcla de 200 g de ácido polifosfórico y 200 cc de xileno se calienta previamente hasta 130° y luego se añade una
5 solución de 19 g de 4-bencil-1-metil-3-fenil-piperidinol-4 en 40 cc de xileno en el transcurso de 30 minutos y mientras se agita
energicamente. La mezcla de la reacción se agita a 130° durante
10 minutos, se enfría a 90° y se vierte sobre 600 cc de agua de hielo. La fase orgánica se separa, la porción acuosa se lava una vez
15 con éter y luego se satura con carbonato de potasio. La suspensión acuosa básica se extrae con cloruro de metileno, el extracto se lava con agua y se seca sobre carbonato de potasio, después de lo cual se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo se destila en alto vacío, con lo cual destila la
15 (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en forma de aceite a 150-155°/0,3 mm de Hg.
P.F. 82-83° de hexano.



379284

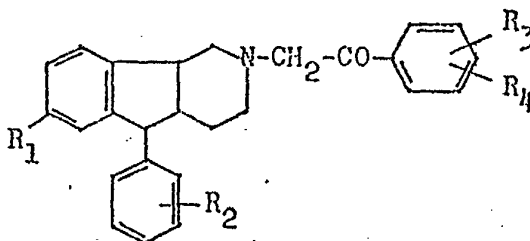
- 26 -



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 cinco solicitudes de patente presentadas en Suiza, nos.: 6913/69 de 6 de mayo de 1969; 8747/69 de 9 de junio de 1969; 18423/69 de 11 de diciembre de 1969; 1650/70 de 5 de febrero de 1970 y de 14 de abril de 1970, 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 LA PRODUCCION DE (4aRS,5SR,9bSR)-, (4aRS,5SR,9bRS)- y (4aRS,5RS,9bRS)- 1,3,4,4a,5,9b-HEXAHIDRO-5-FENIL-2H-INDENO[1,2-c]PIRIDINAS, caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento para la producción de (4aRS,5SR,9bSR)-, (4aRS,5SR,9bRS)- y (4aRS,5RS,9bRS)- 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridinas de fórmula I

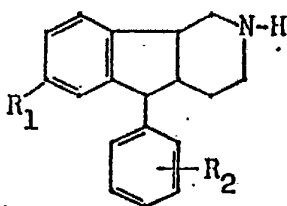


I

POOR
QUALITY

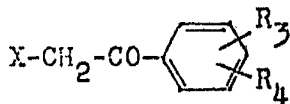


- en donde R_1 significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, fluor, bromo o cloro, y cada una de R_2 , R_3 y R_4 significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, fluor, bromo, cloro, un radical alcoxi o alquiltio inferior, o el radical trifluorometilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II
- 5.



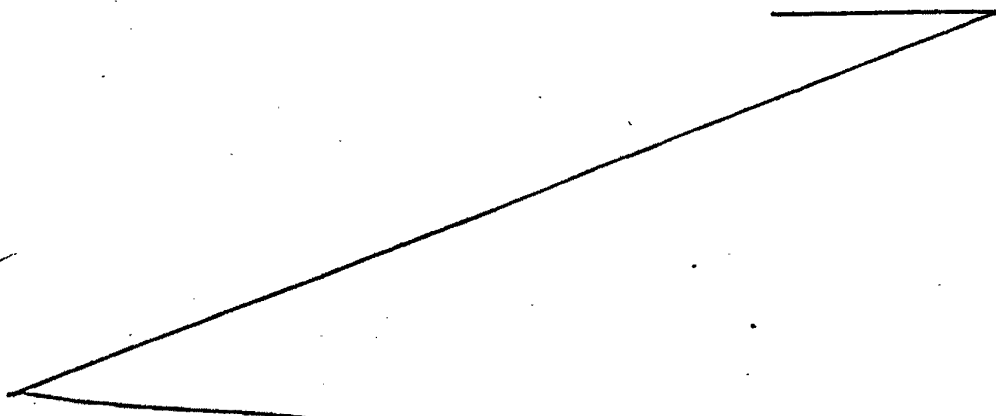
II

- en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, y que posee la misma configuración como el producto final deseado de fórmula I, con un compuesto de fórmula III
- 10.



III

- en donde R_3 y R_4 tiene los significados arriba mencionados y X significa el radical ácido de un éster reactivo, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de un agente de condensación básico.
- 15.



379284

- 28 -



1970

5. 2.- Procedimiento para la producción de (4aRS,5SR,9bSR)-, (4aRS,5SR,9bRS)- y (4aRS,5RS,9bRS)- 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Este Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 4 MAY. 1970
SANDOZ, A.G.
D. GÓMEZ ACEBO Y MOL
Firmado F. Hernández Ruiz

POOR
QUALITY