

SECCION	
CLASIFICACION	
CLASE	007 AG
WJBCLAS	K



379299

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 100-3067/I. 3700/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

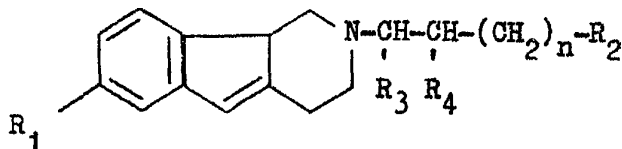
Procedimiento para la obtención de derivados de indenopiridina.

=====

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

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de sales de adición de ácido de nuevos derivados de indenopiridina de la fórmula I,

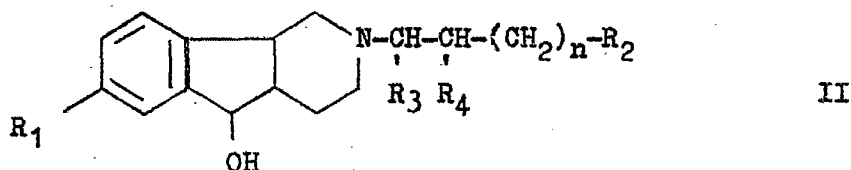


I



5. en donde R_1 significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, flúor, bromo o cloro, R_2 significa el radical ciano, un radical COOR_5 , en donde R_5 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, o un radical $\text{CO-N} \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, en donde R_5 tiene el significado arriba indicado, y R_6 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno forman un sistema de anillo heterocíclico con un total de 5 a 7 miembros en el anillo, R_3 y R_4 significan hidrógeno o un radical alquilo inferior, y n significa 0 a 3.

10. Las sales de adición de ácido de los nuevos derivados de indenopiridina de fórmula I se obtienen de acuerdo con la invención separando agua de un compuesto de fórmula II,



15. en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, mediante tratamiento con un ácido fuerte o el cloruro, bromuro o yoduro de un ácido fuerte, con la condición de que cuando R_2 significa COOH , se emplea un ácido fuerte para la separación de agua.

20. Los compuestos de fórmula I son estables en la forma de sus sales de adición de ácido. Sin embargo, en forma de bases libres se produce una transposición con un desplazamiento del doble enlace de la posición 4a,5 a la posición 4a,9b. Por lo tanto, se prefiere efectuar la separación de agua con ácidos fuertes que proporcionan sales cristalinas con los compuestos de fórmula I, o con cloruros, bromuros o yoduros de ácidos fuertes, cuyos productos de reacción formados durante la
25. separación de agua proporcionan sales cristalinas con los com-



puestos de fórmula I.

Los cloruros, bromuros o yoduros de ácidos fuertes sólo pueden usarse para la separación de agua cuando R_2 tiene un significado que no sea el radical COOH , ya que en este caso el radical carboxilo es convertido en el radical de haluro de ácido correspondiente.

5.

Son ejemplos de ácidos fuertes adecuados para la separación de agua los ácidos minerales (por ejemplo en solución acuosa o alcohólica) tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico o sulfúrico, o los ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos sulfónicos orgánicos tal como el ácido metanosulfónico, bencenosulfónico o naftaleno-1,5-disulfónico. El cloruro de tionilo puede usarse, por ejemplo, como haluro de un ácido fuerte.

10.

La separación de agua se efectúa tratando los compuestos hidroxilo de fórmula II, en forma de bases libres o en forma de sus sales de adición de ácido, por ejemplo como clorhidrato, durante aprox. un minuto a 24 horas, preferentemente 15 minutos a 2 horas, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con ácidos fuertes o cloruros, bromuros o yoduros de ácidos fuertes. La mezcla de la reacción se evapora a continuación hasta sequedad, y las sales de adición de ácido resultantes de los compuestos de fórmula I se purifican facultativamente de acuerdo con métodos conocidos.

15.

20.

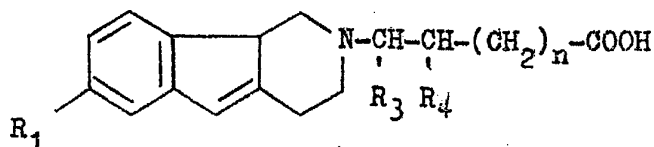
25.

Durante la separación de agua el sustituyente en el átomo de nitrógeno puede permanecer inalterado o puede igualmente participar en una reacción, dependiendo de las condiciones de reacción seleccionadas. Así, por ejemplo, los compuestos

30.

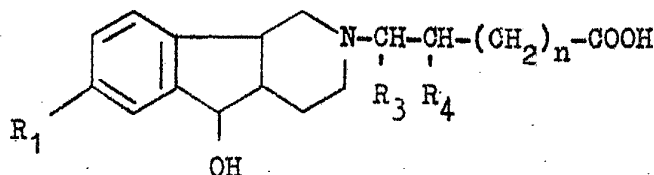


de fórmula Ia



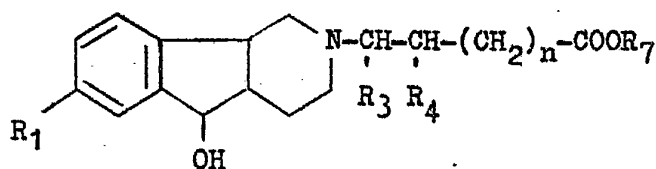
Ia

en donde R_1 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, pueden obtenerse no sólo a partir de los compuestos de fórmula IIc,



IIc

5. en donde R_1 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, sino también a partir de los compuestos de fórmula IIId,

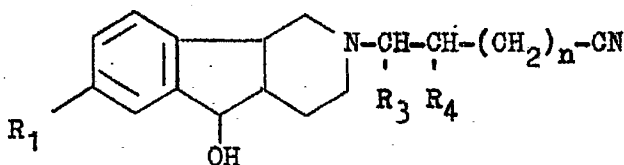


IIId

en donde R_1 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, y R_7 significa un radical alquilo inferior, y a partir de los compuestos de fórmulas IIe y IIIf,



IIe



IIIf

10. en donde R_1 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indica



dos.

La esterificación del radical amida, ciano o carboxilo se puede efectuar simultaneamente con la separación del agua.

El procedimiento de la invención puede efectuarse por ejemplo, como sigue:

5.

Un compuesto hidroxil de fórmula II se calienta hasta ebullición al reflujo durante aprox. media hora con un ácido fuerte o el cloruro, bromuro o yoduro de un ácido fuerte. La sal de adición de ácido resultante del compuesto de fórmula

10.

I generalmente se separa ya como precipitado cristalino durante el calentamiento o al enfriar la mezcla de la reacción. En caso de no resultar un precipitado, se evapora la solución de la reacción hasta que empiece la cristalización o hasta sequedad. El producto bruto puede purificarse en la forma usual.

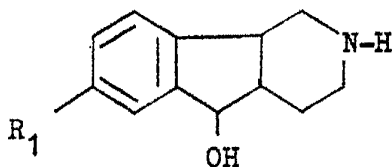
15.

Los radicales alquilo inferiores representados por los símbolos R_1 , R_3 y R_4 contienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significan el radical metilo. Los radicales alquilo representados por los símbolos R_5 y R_6 contienen preferentemente de 1 a 6, especialmente de 1 a 3 átomos de carbono.

20.

Los materiales iniciales de fórmula II son nuevos y pueden obtenerse

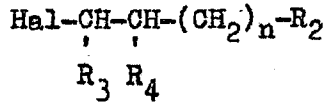
a') reaccionando un compuesto de fórmula III,



III

25.

en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula IV,

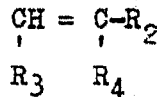


IV

en donde R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, y Hal significa cloro, bromo o yodo, en presencia de un agente de condensación básico, o

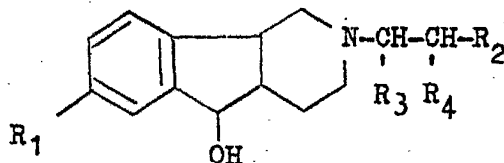
b') reaccionando un compuesto de fórmula III con ácido acrílico o con un derivado de ácido acrílico de fórmula V,

5.



V

en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, para producir compuestos de fórmula IIg,



IIg

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados.

10.

El procedimiento a') puede efectuarse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula III en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo una amida de ácido dialquil(inferior)-carboxílico tal como dimetilformamida, a una temperatura elevada, por ejemplo 130°C , con un

15.

compuesto de fórmula IV, quedando finalizada la reacción después de aprox. 2 horas. Como agente de condensación básico puede usarse, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino

tal como carbonato de sodio o de potasio, o un exceso de un

20.

equivalente del compuesto de fórmula III. El producto de la

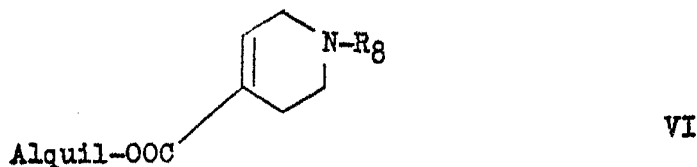


reacción puede purificarse de acuerdo con métodos conocidos o puede seguirse elaborando como tal sin mayor purificación.

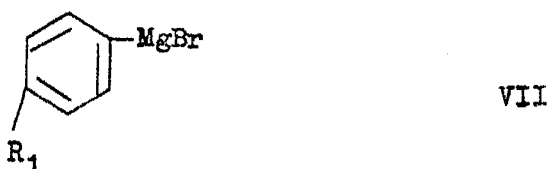
5. La reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula V de acuerdo con el procedimiento b') puede efectuarse, por ejemplo, a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción al reflujo, facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol o etanol. La reacción tiene una duración entre aprox. 2 y 16 horas. El producto resultante puede aislarse de acuerdo con métodos conocidos y puede purificarse, por ejemplo mediante cristalización, o puede seguirse elaborando como tal.

10. Algunos de los materiales iniciales requeridos para la producción de los compuestos de fórmula II son conocidos; éstos pueden producirse como sigue:

Los compuestos de fórmula III pueden producirse reaccionando un éster del ácido tetrahidroisonicotínico de fórmula VI,



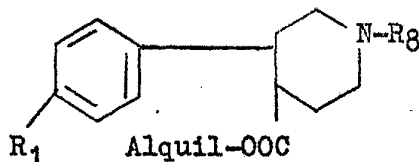
20. en donde R₈ significa el radical metilo o bencilo, con un compuesto de magnesio de fórmula VII,



en donde R₁ tiene el significado arriba indicado; la hidrólisis

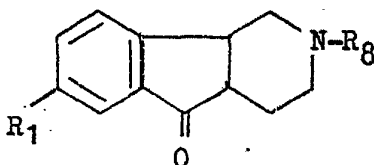


sis de los productos resultantes proporciona compuestos de fórmula VIII,



VIII

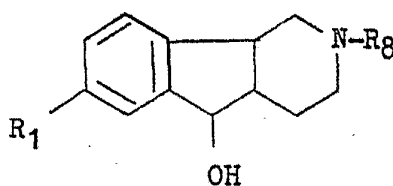
en donde R_1 y R_8 tienen los significados arriba indicados. Estos se convierten en compuestos de fórmula IX,



IX

5. en donde R_1 y R_8 tienen los significados arriba indicados, ya sea directamente mediante calentamiento con ácido polifosfórico, o mediante hidrólisis a los ácidos carboxílicos libres, producción del cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo, y ciclización con catalizadores de Friedel-Crafts tal como cloruro de aluminio anhidro.
- 10.

Los compuestos de fórmula X,



X

en donde R_1 y R_8 tienen los significados arriba indicados, pueden obtenerse mediante reducción selectiva del radical carbonilo de las cetonas de fórmula IX al radical CHOH.

15. Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse protegiendo el radical OH en un compuesto de fórmula X mediante conversión en un éster o éter capaz de ser disociado con facilidad, convirtiendo a continuación el compuesto resultante en el uretano correspondiente mediante reacción con un éster



379299

del ácido clorofórmico, separando luego el radical protector del uretano, y sometiendo el radical uretano a la hidrólisis alcalina, con lo cual la separación del radical protector tiene lugar simultáneamente o se efectúa a continuación.

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

10. Los compuestos exhiben un efecto antiflogístico, como lo indican los ensayos con animales (edema traumático en ratas). Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en los animales de ensayo con dosis entre aprox. 3 y 30 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria indicada es entre aprox. 5 y 30 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen entre aprox. 2 y 15 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

15. Los compuestos poseen además propiedades protectoras de úlceras, como lo indican los resultados obtenidos en el ensayo de la úlcera de fenilbutazona en ratas. Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en los animales de ensayo con dosis entre 5 y 20 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria indicada es entre aprox. 10 y 50 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen entre aprox. 3 y 25 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

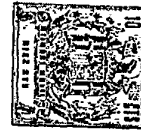
20. Los compuestos exhiben adicionalmente un efecto hipotensivo como lo indican los ensayos de la circulación sanguínea con perros narcotizados. Generalmente se obtienen resultados

25.

30.

379299

- 10 -



satisfactorios en animales de ensayo con dosis entre 0,5 y 10 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es entre aprox. 3 y 10 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen entre aprox. 1 y 25 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

5.

Además, los compuestos exhiben un efecto anorexigénico como lo indican los ensayos de consumo de alimentos en ratas. Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en anima-

10.

les de ensayo con dosis entre 3 y 30 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es entre aprox. 10 y 50 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen de aprox. 3 a 25 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

15.

Deberá tenerse presente que las dosis precisas dependen de la actividad de un compuesto particular, del modo de aplicación y de la condición particular que se ha de tratar. Sin embargo, deberá notarse que las dosis diarias generalmente se aplican en porciones divididas 2 a 3 veces por día o en forma de preparación de acción prolongada.

20.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismas como medicamentos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas con los adyuvantes usuales, farmacológicamente inertes.

25.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales requeridos, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos o en

30.

forma análoga a los procedimientos descritos en la presente Me



moria o a procedimientos de por sí conocidos.

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

5. EJEMPLO 1: Clorhidrato del éster metílico del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico.

10. 10 g de éster metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico se calientan hasta ebullición en 100 cc de metanol durante 2 horas mientras se pasa cloruro de hidrógeno a través de la solución. La solución se concentra mediante evaporación en vacío y el residuo se recristaliza de acetona/éter y luego 2 veces de metanol. El compuesto del título tiene un P.F. de 183-185° (descomp.).

15. El compuesto siguiente de fórmula I puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (Ejemplo 2):

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Constantes físico-químicas
2	H	COO.C ₂ H ₅	H	H	0	P.F. del clorhidrato 176-178° (descomp.)

EJEMPLO 3: Clorhidrato de 1,3,4,9a-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propionamida.

20. 10 cc de cloruro de tionilo se añaden por gotas a una solución de 17,9 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propionamida en 350 cc de cloroformo. La mezcla se hierve al reflujo durante 30 minutos, con lo cual se disuelve la resina obtenida inicialmente, la solución se concentra mediante evaporación en vacío y el residuo se

25.



hierve con 150 cc de isopropanol. Después de enfriar, el compuesto del título se separa mediante filtración y se recrystaliza 2 veces de metanol. P.F. 224-226° (descomp.).

EJEMPLO 4: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico.

5.

10 g de ácido 1,3,4,4a,5,9b-tetrahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico se hierven al reflujo durante 15 minutos con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se deja enfriar, el compuesto del título se separa mediante filtración y se recrystaliza de agua. P.F. 285-287° (descomp.).

10.

EJEMPLO 5: Clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionitrilo.

15.

10 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionitrilo se hierven al reflujo durante 15 minutos con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se concentra mediante evaporación en vacío, el residuo se evapora nuevamente con etanol y el residuo se recrystaliza 2 veces de etanol. El compuesto del título tiene un P.F. de 297-300° (descomp.).

20.

EJEMPLO 6: Clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-N-metil-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionamida.

25.

12 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-N-metil-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionamida se hierven al reflujo durante 15 minutos con 120 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se enfría, se alcaliniza con carbonato de sodio sólido y se sacude varias veces con acetato de etilo. Los extractos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación. El residuo se disuelve en acetona y la solución se

30.

acidifica con cloruro de hidrógeno en éter, con lo cual cristaliza el compuesto del título después de algun tiempo. Después de recrystalizar de acetona el compuesto tiene un P.F. de 186-188° (descomp.).

5. EJEMPLO 7: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico.

20 g de éster metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico bruto se hierven al reflujo durante 20 minutos con 200 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se deja enfriar, el compuesto del título se separa mediante filtración y se recrystaliza de agua. P.F. 285-287° (descomp.).

Los compuestos siguientes de fórmula I pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7 (Ejemplos 8 a 15. 16):

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Constantes físico-químicas
8	H	COOH	H	H	3	P.F. del clorhidrato 235-237° (descomp.)
9	cloro	COOH	H	H	0	P.F. del clorhidrato 235-238° (descomp.)
10	metilo	COOH	H	H	0	P.F. del clorhidrato 234-236° (descomp.)
11	etilo	COOH	H	H	0	P.F. del clorhidrato 243-246° (descomp.)
12	H	COOH	H	H	2	P.F. del clorhidrato 185° (descomp.)
13	H	COOH	H	H	1	P.F. del clorhidrato 255-258° (descomp.)
14	H	COOH	CH ₃	H	1	P.F. del clorhidrato 150-180° (descomp.)
15	H	COOH	CH ₃	H	0	P.F. del clorhidrato 190-192° (descomp.)
16	H	COOH	H	CH ₃	0	P.F. del clorhidrato 225-227° (descomp.)

379299



- 14 -

Para la elaboración posterior de la mezcla de la reacción en los Ejemplos 15 y 16, la solución resultante se evapora hasta sequedad y el residuo se recristaliza.

5. EJEMPLO 17: Clorhidrato del éster metílico del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico.

10. Una solución de 9,5 g de clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico (producción véase el Ejemplo 4) en 150 cc de metanol se hierve al reflujo durante dos horas mientras se pasa cloruro de hidrógeno a través de la solución. La solución se concentra luego hasta aprox. 25 cc y después de enfriar, el compuesto del título se separa mediante filtración. Después de recristalizarlo de metanol, éste tiene un P.F. de 183-185° (descomp.).

15. EJEMPLO 18: Clorhidrato del éster metílico del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico.

20. El compuesto del título puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 17, excepto que se usa ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico en lugar de clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico. El clorhidrato tiene un P.F. de 183-185° (descomp.).

25. EJEMPLO 19: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico.

30. El compuesto del título puede obtenerse hirviendo 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propionitrilo con ácido clorhídrico 2 normal durante 2 horas y media y elaborando la mezcla de la reacción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7. El clorhidrato tiene un P.F.



de 285-287° (descomp.).

Los compuestos siguientes de fórmula I pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando los 1, 3, 4, 4a, 5, 9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-nitrilos correspondientes como materiales iniciales (Ejemplos 20 a 22):

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Constantes físico-químicas
20	H	COOH	H	H	1	P.F. del clorhidrato 255-258° (descomp.)
21	H	COOH	metilo	H	0	P.F. del clorhidrato 190-192° (descomp.)
22	H	COOH	H	metilo	0	P.F. del clorhidrato 225-227° (descomp.)

EJEMPLO 23: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico.

10. El compuesto del título puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 19 usando 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propionamida como material inicial. El clorhidrato tiene un P.F. de 285-287° (descomp.).

15. Los compuestos requeridos como materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

EJEMPLO 24: Ester metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-propiónico
(para los Ejemplos 1 y 7)

20. 40 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5(2H)-indeno/1,2-c/piridinol, 36 g de éster metílico del ácido acrílico y 400 cc de metanol se hierven al reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentra luego mediante evaporación en vacío, el residuo se disuelve en éter y la solución se sacude 3 veces con una solu



5. ción de carbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la fase de éter se concentra mediante evaporación. El residuo resultante es el éster metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico bruto en forma de un aceite de color pardo. Este es suficientemente puro para la elaboración posterior.

Los compuestos siguientes de fórmula II pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 24 (Ejemplos 25 a 36):

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Constantes físicas químicas	para Ejemplo
25	H	COOH	H	H	0	P.F. 215-218° (descomp.)	4 y 18
26	H	CO.NH.CH ₃	H	H	0	P.F. 127-129° (descomp.)	6
27	H	CN	H	H	0	P.F. 84-86° (descomp.)	5 y 19
28	H	COO.C ₂ H ₅	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	2
29	H	CO.NH ₂	H	H	0	P.F. 146-148° (descomp.)	3 y 23
30	Cl	COO.CH ₃	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	9
31	CH ₃	COO.CH ₃	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	10
32	C ₂ H ₅	COO.CH ₃	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	11
33	H	COO.C ₂ H ₅	CH ₃	H	0	Elaboración posterior sin purificación	15
34	H	COO.C ₂ H ₅	H	CH ₃	0	Elaboración posterior sin purificación	16

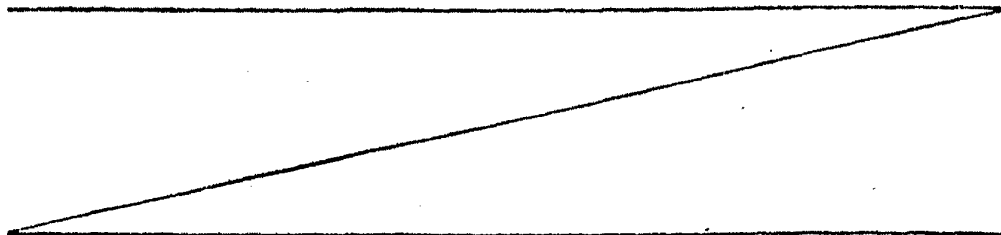


Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Constantes físicas co-químicas	para Ejemplo
35	H	CN	CH ₃	H	0	Elaboración posterior sin purificación	21
36	H	CN	H	CH ₃	0	Elaboración posterior sin purificación	22

EJEMPLO 37: Ester metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-caproico
(para el Ejemplo 8)

5. 16,8 g de carbonato de sodio se añaden a una solución de 15 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5(2H)-indeno/1,2-c/piridinol en 290 cc de dimetilformamida, una solución de 16,6 g de éster metílico del ácido 6-bromocaproico se añade luego por gotas y la mezcla se calienta a continuación hasta 130° durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfría, se vierte sobre 1000.
10. cc de agua de hielo, se extrae 3 veces con cloruro de metileno, los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación. El residuo se recristaliza 2 veces de isopropanol/pentano. El éster metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno/1,2-c/piridin-caproico tiene un P.F. de 84-86°.
- 15.

Los compuestos siguientes de fórmula II pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 37 (Ejemplos 38 a 41):





Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
38	H	COO.C ₂ H ₅	CH ₃	H	1	Elaboración posterior sin purificación	14
39	H	COO.C ₂ H ₅	H	H	2	Elaboración posterior sin purificación	12
40	H	COO.C ₂ H ₅	H	H	1	Elaboración posterior sin purificación	13
41	H	CN	H	H	1	Elaboración posterior sin purificación	20

EJEMPLO 42: 7-Cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol (para el Ejemplo 20)

23,5 g de anhídrido acético se añaden por gotas a una solución de 40 g de 7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol en 200 cc de piridina, y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se concentra luego mediante evaporación en vacío, el residuo se recoge en agua y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución se concentra mediante evaporación y la 5-acetoxi-7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina resinosa, bruta resultante se disuelve en 300 cc de benceno. A esta solución se le añaden 70 g de éster etílico del ácido clorofórmico con agitación, la solución se hierve a continuación al reflujo durante 3 horas, se separa una pequeña cantidad de precipitado mediante filtración, el filtrado se sacude primero con agua, luego con ácido clorhídrico



5. normal y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio, la capa de benceno se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación. La 5-acetoxi-2-etoxycarbonil-7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina resultante es un aceite viscoso, que cristaliza lentamente al reposar.

10. 35 g de 5-acetoxi-2-etoxycarbonil-7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina se hierven al reflujo durante 9 horas con una solución de 35 g de hidróxido de potasio en 350 cc de butanol. Después de enfriar, la mezcla se vierte sobre 500 cc de una solución saturada de cloruro de sodio y se sacude 3 veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y el 7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5 (2H)-indeno[1,2-c]piridinol resultante se recrystaliza de isopropanol. P.F. 197-199°.

15. Los compuestos siguientes de fórmula III pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 42 (Ejemplos 43 y 44):

Ej.	R ₁	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
43	metilo	P.F. 168-170°	31
44	etilo	P.F. (isómero A) 128-130°	32

20.

- N O T A -

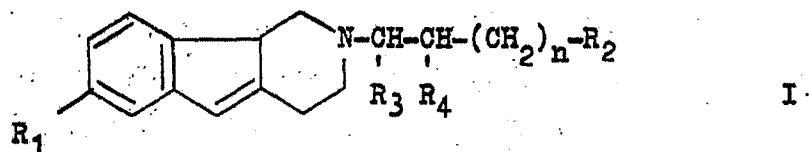
25.

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

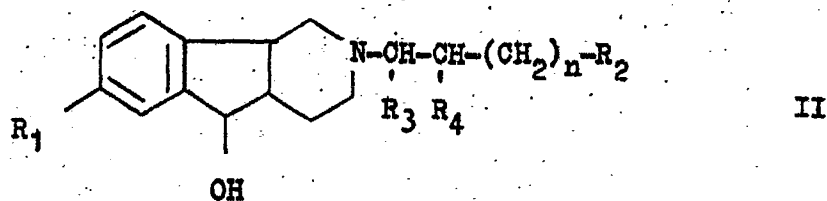


invento corresponde a cuatro Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con fechas y bajo los números siguientes: 7 de mayo de 1.969, nº 6967/69; 11 de diciembre de 1.969, nº 18424/69; 5 de febrero de 1.970, nº 1651/70, y 15 de abril de 1.970, nº 5666/70, acogiéndose por lo tanto a los beneficios 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE INDENO PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de indeno piridina, de fórmula I,



en donde R₁ significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, flúor, bromo o cloro, R₂ significa el radical ciano, un radical COOR₅, en donde R₅ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, o un radical CO-N $\begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ R_6 \end{matrix}$, en donde R₅ tiene el significado arriba indicado, y R₆ significa hidrógeno o un radical alquilo inferior, o R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno forman un sistema de anillo heterocíclico con un total de 5 a 7 miembros en el anillo, R₃ y R₄ significan hidrógeno o un radical alquilo inferior, y n significa 0 a 3, caracterizado porque se separa agua de un compuesto de fórmula II,





- en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, mediante tratamiento con un ácido fuerte, preferentemente un ácido mineral o un ácido orgánico, preferiblemente en una solución acuosa o alcohólica, o con el cloruro, bromuro o yoduro de un ácido fuerte, preferiblemente el cloruro tionílico, de preferencia en un disolvente inerte, por ejemplo, cloroformo, con la condición de que cuando R_2 significa COOH, se emplee un ácido fuerte para la separación de agua, a una temperatura situada preferentemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición bajo reflujo de la mezcla de la reacción.
- 5.
- 10.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de indenopiridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 1 DIC. 1972

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. Firmado: L. Goeta Fernández