

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3042/111

3700/RO/PV



SR	INCA
Cl.	07 A61
SUB	D K

383700

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la
2H-indeno[1,2-c]piridina.

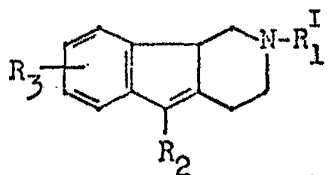
Solicitante: SANDOZ A.G.,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona
con nuevos compuestos de fórmula Ia,

383790

- 2 -

100-3042/III



Ia

en donde R_1^I significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, o el radical bencilo,

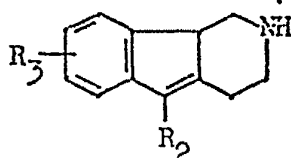
R_2 significa un radical alquilo inferior primario o secundario, y

5 R_3 significa hidrógeno, halógeno, o un radical alquilo inferior,

con la condición de que

R_1^I no significa el radical metilo cuando R_2 significa el radical metilo y R_3 significa hidrógeno.

10 Un compuesto de fórmula Ia puede obtenerse de acuerdo con la invención condensando un compuesto de la fórmula Ic,



Ic

en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_1^I tiene el significado arriba indicado, e

15 Y significa el radical ácido de un éster reactivo, con la condición de que

- 3. -
383790

100-3042/III



R_1^I en los compuestos de fórmula III no puede significar el radical metilo cuando en los compuestos de fórmula I_c R_2 significa el radical metilo y R_3 significa hidrógeno.

5 La condensación de un compuesto de fórmula I_c con un compuesto de fórmula III se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol inferior tal como etanol, un hidrocarburo clorado tal como cloroformo, un hidrocarburo aromático tal como xileno, o una amida dialquílica
10 (inferior) de un ácido carboxílico alifático inferior tal como dimetil-formamida, y en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o de potasio, o una base orgánica terciaria tal como trietilamina, o un exceso de un compuesto de fórmula I_c. En los compuestos de fórmula
15 III Y puede significar especialmente cloro, bromo, yodo, o un radical del ácido metano-, benceno- o tolueno-sulfónico. La condensación se efectúa de preferencia a una temperatura ligeramente elevada, facultativamente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

20 Las sales de adición de ácido pueden producirse de las bases libres o las bases libres pueden producirse de las sales de adición de ácido en forma conocida.

El radical alquilo representado por el símbolo R_1^I preferentemente contiene de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono.

383790



El radical alquenoilo o alquinoilo representado por el símbolo R_1^I preferentemente contiene de 3 a 6, especialmente de 3 a 4 átomos de carbono. El radical alquilo inferior primario o secundario representado por el símbolo R_2 preferentemente contiene de 1 a 5, especialmente de 1 a 3 átomos de carbono. El radical alquilo inferior representado por el símbolo R_3 preferentemente contiene 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono.

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

Los compuestos poseen un efecto salidiurético, como lo indican los ensayos de diuresis con ratas y perros y, por lo tanto, su uso está indicado como salidiuréticos en el tratamiento de indicaciones de orígenes diversos, por ejemplo edemas en el caso de insuficiencia cardíaca, en la gravidez, nefropatías y enfermedades del hígado. Las dosis que se apliquen variarán naturalmente dependiendo del modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente pueden obtenerse resultados satisfactorios con una dosificación diaria de 1,0 a 30 mg/kg de peso del cuerpo animal; en caso necesario esta dosificación diaria puede aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción prolongada. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de aprox. 5 a 50 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen aprox. 2 a 25 mg de un compuesto de fórmula Ia aparte de materiales de soporte, sólidos o líquidos, o diluyentes.



383790

5 Los compuestos también poseen propiedades analgésicas, ilustradas por ejemplo en el ensayo de placa caliente y por una inhibición del síndrome de la fenil-benzoquinona en los ratones. Las dosis que se apliquen variarán naturalmente dependiendo del modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, también pueden obtenerse generalmente resultados satisfactorios con una dosificación diaria de 1,0 a 30 mg/kg de peso del cuerpo animal; en caso necesario, esta dosificación diaria puede aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción prolongada. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de aprox. 10 a 100 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen aprox. 3 a 50 mg de los compuestos de fórmula Ia aparte de materiales de soporte, líquidos o sólidos, o diluyentes.

15 Los compuestos además exhiben una inhibición específica de la agresividad ofensiva (influencia sobre la agresión ofensiva y defensiva en ratones) y, por lo tanto, su uso está indicado en el tratamiento de trastornos de comportamiento de origen psicopático, oligofrénico o psicótico. Las dosis que se apliquen variarán naturalmente dependiendo del modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente pueden obtenerse resultados satisfactorios con una dosificación diaria de 0,07 a 2,3 mg/kg de peso del cuerpo animal; en caso necesario, esta dosificación diaria puede aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción prolongada. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de

383790

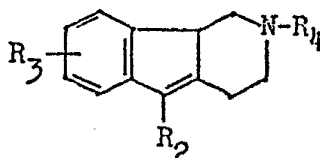


aprox. 5 a 100 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen de aprox. 2 a 50 mg de los compuestos de fórmula Ia aparte de materiales de soporte, sólidos o líquidos, o diluyentes.

5 Además, los compuestos exhiben un efecto antiflogístico (edema traumático en ratas). La dosis que se aplique variará naturalmente dependiendo del modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Sin embargo, generalmente pueden obtenerse resultados satisfactorios con una dosificación diaria de 10 a 30 mg/kg de peso del cuerpo animal; en caso necesario, esta dosificación diaria puede
10 aplicarse en 2 a 3 porciones o en forma de preparación de acción prolongada. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es de aprox. 30 a 100 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen de aprox. 10 a 50 mg de los compuestos de fórmula Ia aparte de materiales de soporte, líquidos o sólidos, o diluyentes.

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

20 Un compuesto de fórmula Ic puede producirse disociando el radical metilo o bencilo de un compuesto de fórmula Ib.



Ib

en donde R_4 significa el radical metilo o bencilo, y

R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.



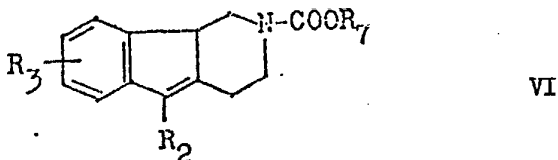
383790

La disociación del radical metilo o bencilo de un compuesto de fórmula Ib se efectúa preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Ib con un éster del ácido clorofórmico de fórmula V,



5 en donde R_7 significa un radical alquilo inferior, el radical fenilo o bencilo,

para obtener un uretano de fórmula VI,



10 en donde R_2 , R_3 y R_7 tienen los significados arriba indicados, y convirtiendo el uretano en un compuesto de fórmula Ic mediante hidrólisis ácida o alcalina.

La reacción de un compuesto de fórmula Ib con un éster del ácido clorofórmico de fórmula V se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno anhidro, y a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción. Los materiales iniciales especialmente preferidos para esta reacción son los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula Va,



15 en donde R_7^I significa un radical alquilo inferior.

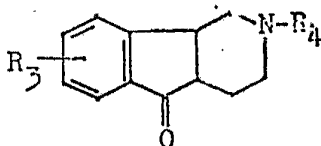


383790

El uretano resultante de fórmula VI puede purificarse en forma de por sí conocida o puede usarse como tal para la hidrólisis siguiente.

5 La disociación del radical $-COOR_7$ de un uretano de fórmula VI 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 disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior tal como n-butanol, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

10 Los compuestos de fórmula Ib, usados como materiales iniciales en el procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula Ic, pueden producirse de una cetona de fórmula XII,



XII

en donde R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, mediante reacción con un compuesto de fórmula IX,

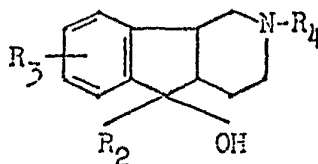


15 o fórmula X,



en cuyas fórmulas R_2 tiene el significado arriba indicado, y X significa halógeno, hidrólisis del complejo resultante para obtener un compuesto de fórmula XIII,

383790



XIII

en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, y subsiguiente separación de agua.

Algunas de las cetonas de fórmula XII son conocidas pero pueden producirse como sigue:

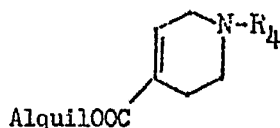
5 Un éster alquílico inferior del ácido isonicotínico se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XIV,



en donde R_4 tiene el significado arriba indicado, y

X significa cloro o bromo,

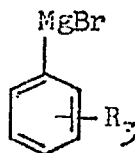
para dar los haluros de 4-alcoxicarbonil-1- R_4 -piridinio correspondientes, por ejemplo calentando los componentes en etanol durante
10 varias horas. El tratamiento de estos haluros con borchidruro de sodio proporciona los ésteres del ácido tetrahydroisonicotínico de fórmula XV,



XV

en donde R_4 tiene el significado arriba indicado.

15 Estos ésteres del ácido tetrahydroisonicotínico de fórmula XV se someten a una reacción de Grignard con un compuesto de fórmula XVI,

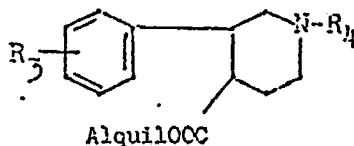


XVI

383790



en donde R_3 tiene el significado arriba indicado,
el producto de la reacción se hidrolisa y el compuesto resultante de
fórmula XVII,

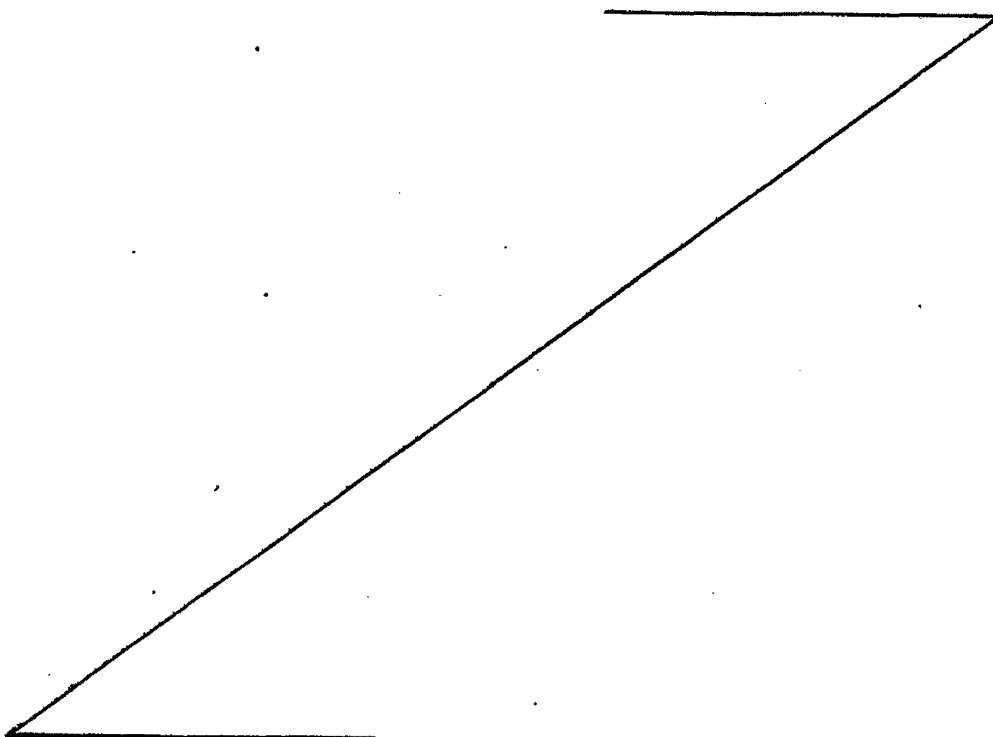


XVII

5 se cicliza mediante tratamiento con ácido polifosfórico o mediante
hidrólisis para dar el ácido libre, producción del cloruro de ácido
y tratamiento con cloruro de aluminio anhidro.

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

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



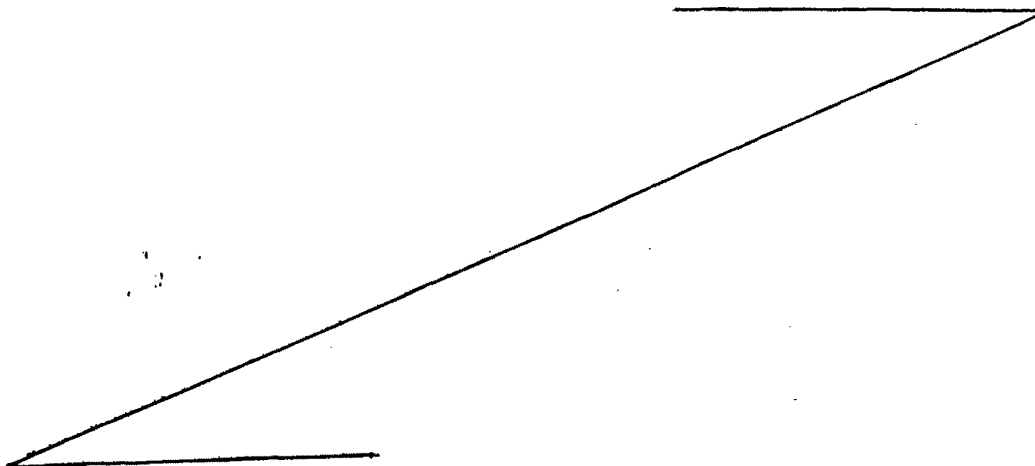
383790



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

Una solución de 8,8 g de 1-mesioxi-3-butino en 10 cc de dimetilformamida se añade por gotas a una temperatura de 50° a una suspensión de 10 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]-piridina y 8,2 g de carbonato de potasio en 50 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se agita a 50° durante 7 horas, y a continuación se añaden 150 cc de agua. Después de saturar con carbonato de potasio la mezcla de la reacción se extrae con benceno, los extractos de benceno se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa seguidamente mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en 20 cc de etanol, y se le añade a la solución la cantidad calculada de ácido clorhídrico en etanol. La solución se deja reposar en un refrigerador durante un periodo prolongado, después de lo cual el producto cristalino resultante se re-cristaliza de etanol con fines de mayor purificación. Se obtiene el clorhidrato de 2-(3-butinil-1,3,4,9b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-c]-piridina, puro, con un P.F. de 202-203° (descomp.).

La 1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, usada como material inicial, puede producirse como sigue:



383790



1,3,4,9b-Tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

68,8 g de éter etílico del ácido clorofórmico se añaden por gotas, con agitación, a una solución de 21 g de 1,3,4,9b-tetra-
hidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina en 90 cc de benceno
5 absoluto. La solución de la reacción se calienta luego hasta
ebullición durante 4 horas, y después de enfriar a temperatura
ambiente se extrae 2 veces con agua y una vez con ácido clorhídrico
2 normal. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se
concentra mediante evaporación. El residuo resultante se destila en un
10 alto vacío, con lo cual se obtiene 2-etoxicarbonil-1,3,4,9b-
tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina pura con un P.E. de
143-145°/0,02 mm de Hg.

12 g de hidróxido de potasio sólido se añaden a una
solución de 117 g de 2-etoxicarbonil-1,3,4,9b-tetrahydro-5-metil-2H-
15 indeno[1,2-c]piridina en 120 cc de n-butanol, y la mezcla se calienta
hasta ebullición durante 3 horas. La mezcla de la reacción se concent-
ra mediante evaporación en un evaporador rotatorio, el residuo se
recoge en agua y la solución se extrae repetidamente con cloroformo.
Los extractos de cloroformo se secan sobre sulfato de magnesio y a
20 continuación se concentran mediante evaporación. La base bruta resul-
tante se convierte en el clorhidrato disolviendo el residuo de la
evaporación en etanol y añadiendo la cantidad calculada de ácido
clorhídrico en etanol. La solución se evapora hasta sequedad y el
residuo se cristaliza 2 veces de etanol/éter. El clorhidrato de
25 1,3,4,9b-tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, puro, tiene un
P.F. de 182-184°.

383790



La 1,3,4,9b-tetrahidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]-

piridina, usada como material inicial, puede producirse como sigue:

- 5 a) 100 cc de una solución al 4,4 % de metilo-litio en éter se añaden por gotas a -30° , con agitación, a una suspensión de 32,2 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridin-5-ona en 300 cc de éter absoluto. Una vez finalizada la adición, la mezcla de la reacción se agita a -20° durante 3 horas, y se añaden por gotas 90 cc de una solución al 20 % de cloruro de amonio, mientras se enfría con hielo y en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se extrae con
- 10 éter. Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de magnesio, el sulfato de magnesio se separa mediante filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo, un producto bruto cristalino, se recrystaliza 2 veces de éter diisopropílico, con lo cual se obtiene 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,5-dimetil-5(2H)-indeno-
- 15 [1,2-c]piridinol puro con un P.F. de $132-134^{\circ}$.
- b) Una solución de 14 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,5-dimetil-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol en 200 cc de una solución 5 normal de cloruro de hidrógeno en etanol se calienta hasta ebullición al reflujo durante 15 minutos. A continuación la solución se evapora hasta
- 20 sequedad. Después de recrystalizar el residuo 2 veces de isopropanol se obtiene el clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina, puro, con un P.F. de $203-205^{\circ}$ (descomp.).

383790



EJEMPLO 2: 1,3,4,9b-Tetrahidro-2-isobutil-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

Una solución de 10,6 g de bromuro de isobutilo en 50 cc de dimetilformamida se añade por gotas a una temperatura de 60° a una suspensión de 15 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno- [1,2-c]piridina y 12,8 g de carbonato de potasio en 100 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se agita a 60° durante 3 horas, y luego se añaden 150 cc de agua. Después de saturar con carbonato de potasio se extrae la mezcla de la reacción con benceno, se secan los extractos de benceno sobre sulfato de magnesio, y a continuación se separa el disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en 20 cc de etanol y se le añade a la solución la cantidad calculada de ácido fumárico. La solución se deja reposar en un refrigerador durante un período prolongado, y el producto cristalino resultante se recristaliza de etanol con fines de mayor purificación. Se obtiene el hidrogenfumarato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2-isobutil-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, puro, con un P.F. de 173-180°.

Los compuestos siguientes también pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2:

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



383790

EJEMPLO 3: 1,3,4,9b-Tetrahydro-5-metil-2-pentil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

El procedimiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se usan 8,7 g de 1,3,4,9b-tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, 7,8 g de carbonato de potasio y 9,3 g de yoduro de pentilo en un total de 100 cc de dimetilformamida, y se agita la mezcla de la reacción a 60° durante 3 horas.

El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 222-224° después de recrystalizar de etanol.

10 EJEMPLO 4: 1,3,4,9b-Tetrahydro-5-metil-2-octil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

El procedimiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se usan 8,0 g de 1,3,4,9b-tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, 7,2 g de carbonato de potasio y 6,4 g de bromuro de octilo en un total de 100 cc de dimetilformamida, y la mezcla de la reacción se agita a 60° durante 3 horas.

El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 211-214°.

20 EJEMPLO 5: 2-(2-Butinil)-1,3,4,9b-tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

El procedimiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que se usan 18,5 g de 1,3,4,9b-tetrahydro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, 13,8 g de carbonato de potasio y 8,9 g de 1-cloro-2-butino en un total de 150 cc de dimetilformamida, y la mezcla de la reacción se agita a 50° durante 7 horas.

383790

- 16 -



100-3042/III

El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 195-197° (descomp.) después de recrystalizar de metanol/acetona.

EJEMPLO 6: 2-Bencil-1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

5 Una solución de 15,0 g de bromuro de bencilo en 60 cc de dimetilformamida se añade por gotas a 60° y con agitación a una suspensión de 13,5 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina (base, producida del clorhidrato después de tratamiento con solución de carbonato de potasio y extracción con cloroformo) y 15.1 g
10 de carbonato de potasio en 70 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se deja luego reaccionar a 60° durante 3 horas y media más, se vierte a continuación dentro de 1000 cc de una solución al 2 % de carbonato de potasio y se extrae repetidamente con benceno. La base
15 bruta obtenida después de separar el disolvente mediante evaporación se disuelve en acetona, y se añade la cantidad calculada de ácido clorhídrico en etanol. El clorhidrato resultante se purifica mediante recrystalización de metanol. P.F. 224-226° (descomp.).

EJEMPLO 7: 2-Alil-1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina.

20 Una solución de 11,8 g de bromuro de alilo en 50 cc de dimetilformamida se añade por gotas a 50° y con agitación en el transcurso de 15 minutos a una suspensión de 18,0 g de clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-5-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina y 28,1 g de carbonato de potasio en 200 cc de dimetilformamida. La mezcla de la



383790

reacción se deja reposar a 50° durante 1 hora más y luego se vierte en benceno. La mezcla se extrae 3 veces con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa mediante evaporación. El residuo se recoge en acetona y se añade la cantidad
5 calculada de ácido clorhídrico en etanol. La solución se deja cristalizar, con lo cual se obtiene el clorhidrato del compuesto del título con un P.F. de 206-208° (descomp.).

En forma análoga los compuestos siguientes pueden producirse.

8-Cloro-1,3,4,9b-tetrahidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El
10 clorhidrato tiene un P.F. de 215-220° (descomp.).

1,3,4,9b-Tetrahidro-2,5,8-trimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tien un P.F. de 221-222° (descomp.).

5-Etil-1,3,4,9b-tetrahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tiene un P.F. de 163-168° (descomp.).

15 1,3,4,9b-Tetrahidro-5-isopropil-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tiene un P.F. de 180-183° (descomp.).

1,3,4, 9b-Tetrahidro-5-isopropil-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tiene un P.F. de 180-183° (descomp.).

1,3,4,9b-Tetrahidro-2,5,7-trimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato
20 tiene un P.F. de 218-220° (descomp.).

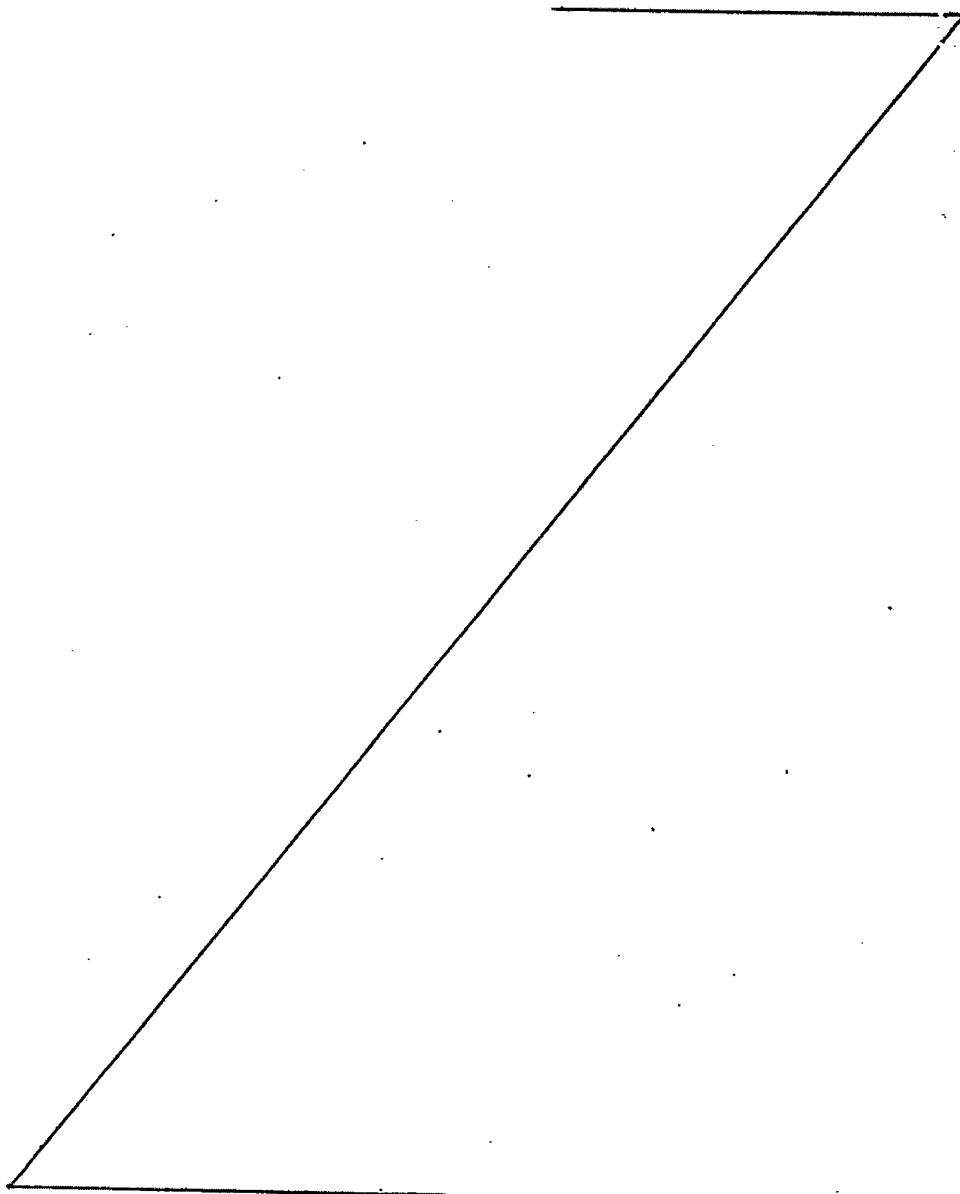
383790



7-Cloro-1,3,4,9b-tetrahidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tiene un P.F. de 225-226° (descomp.).

7-Etil-1,3,4,9b-tetrahidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tiene un P.F. de 220-225°.

5 7-Fluoro-1,3,4,9b-tetrahidro-2,5-dimetil-2H-indeno[1,2-c]piridina. El clorhidrato tiene un P.F. de 236-240° (descomp.).



383790

-19-

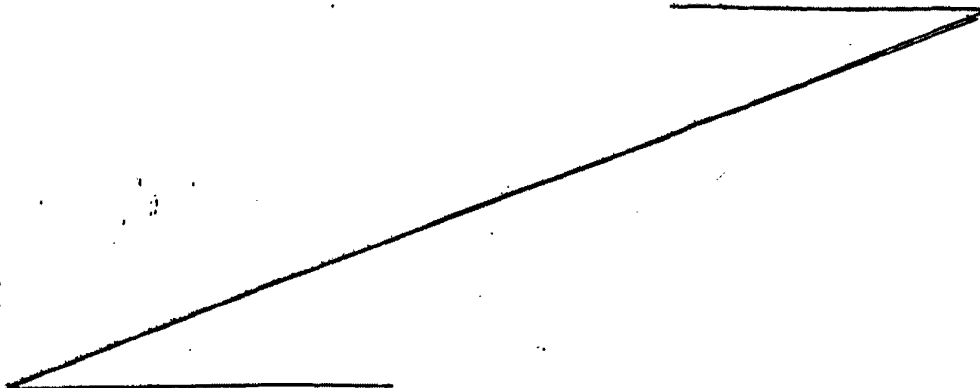


N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que al invento corresponde a cinco Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 949/69 de 23 de enero de 1.969, 7655/69 de 20 de mayo de 1.969, 16247/69 de 31 de octubre de 1.969, 16248/69 de 31 de octubre de 1.969 y 18075/69 de 4 de diciembre 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 Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 2H-INDENO-1,2-cPIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

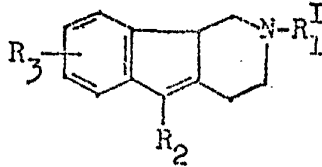
1ª - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2H-indeno1,2-cpiridina, de fórmula Ia,

ME





383790



Ia

en donde R_1^I está seleccionada del grupo que consiste de alquilo,
 1 alquenilo, alquinilo y bencilo,

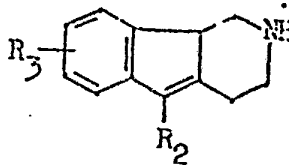
R_2 está seleccionada del grupo que consiste de alquilo
 2 inferior primario y secundario, y

5 R_3 está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno,
 halógeno y alquilo inferior, con

con la condición de que

R_1^I no significa metilo cuando R_2 significa metilo y R_3
 significa hidrógeno,

10 caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula Ic.



Ic

en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula III,



III

en donde R_1^I tiene el significado arriba indicado, e

Y significa el radical éido de un éster reactivo,

15 con la condición de que

R_1^I en los compuestos de fórmula III no puede

MCE

383790



- 21 -

14 MAR. 1973

significar metilo cuando en los compuestos de fórmula $Ic R_2$ significa metilo y R_3 significa hidrógeno.

5. 2^a - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se efectúa en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación básico.

10. 3^a - Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente de condensación básico es un carbonato de metal alcalino.

4^a - Procedimiento según cada una de las reivindicaciones precedente, caracterizado porque la condensación se efectúa a una temperatura elevada.

15. 5^a - Procedimiento para la obtención de derivados de la 2H-indeno[1,2-c]piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

14 MAR. 1973

Madrid,

SANDOZ A.G.,

I. GOMEZ ACEBO Y MODER

p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

ME