



404874

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 100-3057/II. 3700/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina.

F.E. 4-3-75

Int. Cl.²: C07D

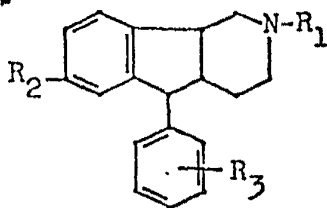
Solicitante

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

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



404874



I

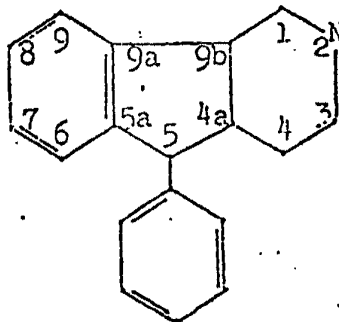
- en donde
- o R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno,
 - o R_1 significa hidrógeno, un radical alquilo, alquenoilo o alquinilo inferior,
 - R_2 significa cloro, bromo, flúor, o un radical alquilo inferior, y
 - R_3 significa hidrógeno, cloro, bromo, flúor, o un radical alquilo, alquiltio o alcoxi inferior, o trifluorometilo.

5

Los compuestos con la estructura fundamental representada

10

por la fórmula X



X

tienen por lo menos tres centros de asimetría en el sistema del anillo tricyclico, a saber los átomos de carbono en las posiciones 4a, 5 y 9b. Por lo tanto, teóricamente pueden existir por lo menos cuatro isómeros, que se diferencia el uno del otro por la posición de los substituyentes en los centros de asimetría.

15

En la presente Memoria se usa la nomenclatura de R.S.Cahn, C.K.Ingold y V.Prelog, *Angewandte Chemie* 78, 413 (1966), para definir



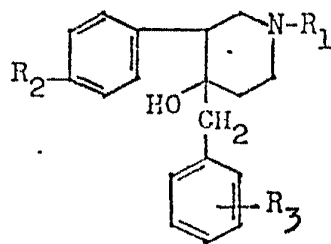
404874

las configuraciones relativas de los átomos de hidrógeno ligados a los átomos de carbono en las posiciones 4a, 5 y 9b del sistema del anillo tricíclico.

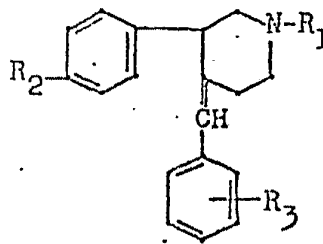
	<u>Nombre</u>	<u>Posición de los átomos de hidrógeno</u>	
5	(4aRS,5SR,9bSR)	4a/9b trans	4a/5 trans
	(4aRS,5SR,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 trans
	(4aRS,5RS,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 cis

De acuerdo con la presente invención, un procedimiento para la producción de un compuesto (4aRS,5SR,9bSR) o (4aRS,5SR,9bRS) de fórmula I está caracterizado porque

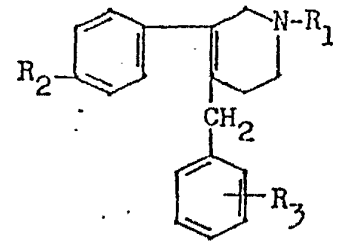
se cicliza un compuesto de fórmula IIIa, IIIb ó IIIc,



IIIa



IIIb



IIIc

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, o una mezcla de los compuestos de fórmulas IIIb y IIIc, con ácido polifosfórico,

y, si se desea, se separan las mezclas de compuestos (4aRS,5SR,9bSR) y (4aRS,5SR,9bRS) con el fin de aislar un isómero o cada uno de los isómeros.

404874



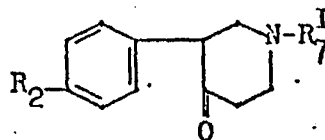
100-3057/II

La reacción de ciclización se efectúa facultativamente en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un hidrocarburo cíclico tal como benceno, tolueno, xileno o tetralina. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura entre aprox. 80° y 150°C. La reacción generalmente tiene una duración de 1 a 10 horas.

El procedimiento proporciona una mezcla de isómeros, en la que predomina el compuesto (4aRS,5SR,9bSR) o (4aRS,5SR,9bRS) dependiendo de los sustituyentes.

Los compuestos de fórmulas IIIa, IIIb y IIIc, usados como materiales iniciales, pueden obtenerse

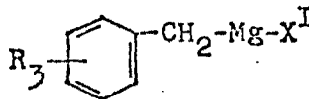
a) reaccionando un compuesto de fórmula VII,



VII

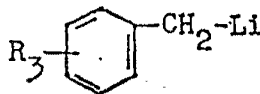
en donde R₇^I significa alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior o bencilo, y

R₂ tiene el significado arriba indicado, con un compuesto organometálico de fórmula VIII,



VIII

o de fórmula VIIIa,



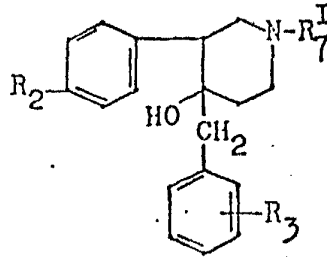
VIIIa

en donde R₃ y X^I tienen los significados arriba indicados, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,



404874

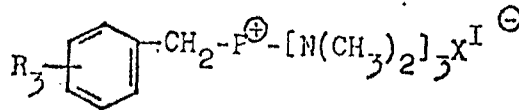
e hidrolizando el complejo resultante para producir un compuesto de fórmula IIIg.



IIIg

en donde R_2 , R_3 y R_7^I tienen los significados arriba indicados, o

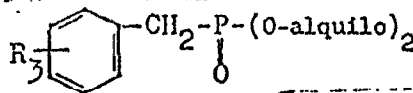
b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII ya sea con un haluro de bencil-tris-dimetilaminofosfonio de fórmula IX,



IX

en donde R_3 y X^I tienen los significados arriba indicados,

o con un bencil-dialquilfosfonato de fórmula IXa,



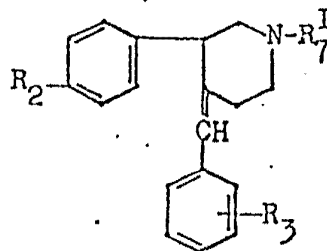
IXa

en donde R_3 tiene el significado arriba indicado,

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y

10 en presencia de un alcoholato de metal alcalino o una amida de metal

alcalino, para producir un compuesto de fórmula IIIh,

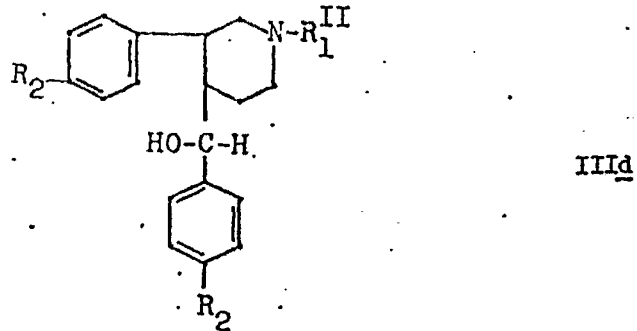


IIIh

en donde R_7^I , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, o



c) separando agua de un compuesto de fórmula IIIa o IIId,

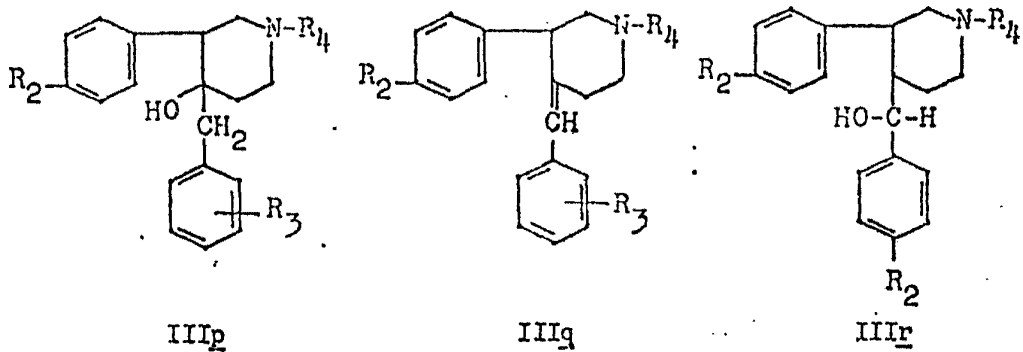


en donde R_1^{II} significa hidrógeno, un radical alquilo o alqueno inferior, y

R_2 tiene el significado arriba indicado,

5 para producir un compuesto de fórmula IIIc o IIIb, dependiendo de las condiciones de la reacción, o

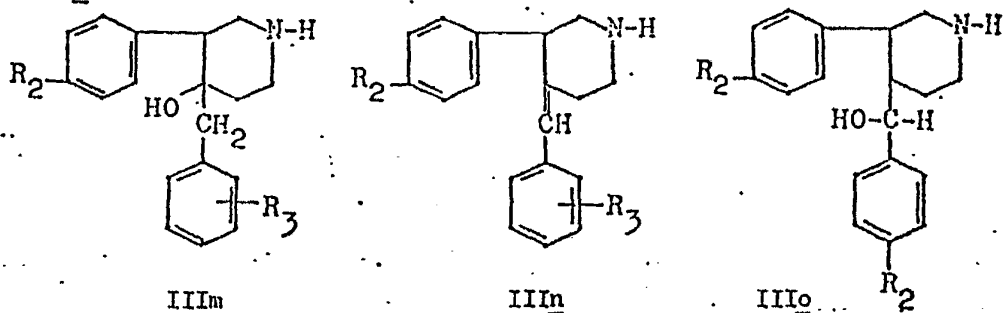
d) separando el radical metilo o bencilo de un compuesto de fórmula IIIp, IIIq o IIIr,



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

10 para producir, respectivamente, un compuesto de fórmula IIIm, IIIn

ó IIIo,





en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados.

Eteres cíclicos o de cadena abierta, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, pueden usarse, por ejemplo, como disolventes inertes bajo las condiciones de la reacción para la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII ó VIIIa de acuerdo con el procedimiento a), 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 bencilmagnesio o bencil-litio.

Los hidrocarburos aromáticos tal como tolueno, o éteres cíclicos o de cadena abierta tal como tetrahidrofurano, o amidas de ácido dialquil(inferior)-carboxílico tal como N,N-dimetilformamida, o mezclas de los mismos, pueden usarse, por ejemplo, como disolventes inertes bajo las condiciones de la reacción en el procedimiento b) para la producción de compuestos de fórmula IIIh. La reacción se efectúa en presencia de un alcoholato de metal alcalino, por ejemplo etilato de sodio o butilato terc. de potasio, o una amida de metal alcalino, por ejemplo amida de sodio.

El ácido clorhídrico, ácido clorhídrico/ácido acético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido fosfórico puede usarse, por ejemplo, como agente separador de agua en el procedimiento c), y la reacción se efectúa preferentemente a una temperatura entre 40° y 120°C y durante un período de aprox. 1 a 48 hors.

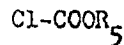
La separación del radical metilo o bencilo de acuerdo con el procedimiento d) puede efectuarse reaccionando un compuesto

404874

- 8 -

11
100-3D57/II

(4aRS,5SR,9bSR) o (4aRS,5SR,9bRS) de fórmula IIIp, IIIq o IIIr
con un éster del ácido clorofórmico de fórmula IV,

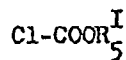


IV

en donde R_5 significa un radical alquilo inferior,
un radical fenilo o bencilo,

5 para producir un uretano como intermediario, y convirtiendo este
uretano intermediario mediante hidrólisis ácida o básica en un
compuesto (4aRS,5SR,9bSR) o (4aRS,5SR,9bRS), respectivamente,
de fórmula IIIIm, IIIIn o IIIo.

La reacción de los compuestos de fórmula IIIp, IIIq o IIIr
10 con los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula IV
se efectúa preferentemente en
un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno anhidro, y a
una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición
15 de la mezcla de la reacción. Para esta reacción los ésteres del ácido
clorofórmico de fórmula IVa,

IVa

en donde R_5^{I} significa un radical alquilo inferior,
se prefieren especialmente como materiales iniciales.

Los uretanos intermediarios pueden purificarse en forma de
20 por sí conocida o pueden usarse como tales para la hidrólisis sub-
siguiente de los mismos.

La separación del radical -COOR_5 de los uretanos inter-
mediarios mediante hidrólisis puede efectuarse con ácidos, por
ejemplo ácidos minerales tal como el ácido clorhídrico, o bases, por
25 ejemplo hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de potasio

404874

- 9 -



100-3057/II

o de sodio, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior tal como n-butanol, de preferencia a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

5 Los uretanos intermediarios en donde R_5 es bencilo y que son un caso especial de los uretanos arriba obtenidos, pueden dissociarse alternativamente mediante hidrogenación catalítica. Para la hidrogenación catalítica se usan de preferencia catalizadores de paladio, por ejemplo paladio sobre carbón vegetal
10 activo, y la hidrogenación se efectúa preferentemente bajo condiciones suaves, por ejemplo a aprox. temperatura ambiente y presión normal.

 De acuerdo con otra variante del procedimiento d) se reacciona un compuesto ($4aRS, 5SR, 9bSR$) o ($4aRS, 5SR, 9bRS$) de fórmula
15 $IIIp$, $IIIq$ o $IIIr$ con bromuro de cianógeno para producir una cianamida intermediaria, la que se somete luego a hidrólisis. Para esta reacción puede usarse como disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la
 reacción, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno o
20 tolueno. La hidrólisis de las cianamidas puede efectuarse, por ejemplo, mediante calentamiento con un álcali fuerte o ácidos minerales diluidos, por ejemplo con ácido clorhídrico diluido.

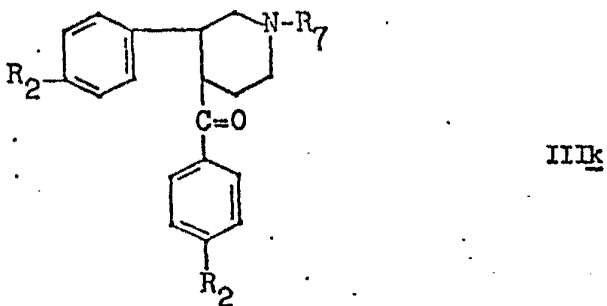
 Los compuestos de fórmula VII, usados como materiales
 iniciales, pueden producirse reaccionando un éster de ácido atrópico
25 apropiadamente substituido en el radical fenilo, con un éster de ácido 3-aminopropiónico apropiadamente substituido en el átomo de
 nitrógeno, ciclizando el producto de la adición mediante tratamiento



con un agente de condensación básico e hidrolizando y descarboxilando el compuesto resultante.

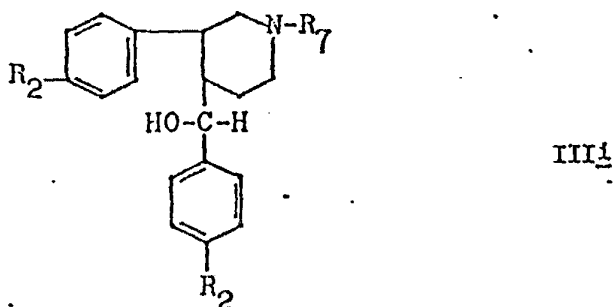
Los compuestos de fórmulas IIIp y IIIq son casos especiales de los compuestos de fórmulas IIIg y IIIh.

5 Los compuestos de fórmulas IIIid y IIIif pueden producirse reduciendo un compuesto de fórmula IIIk,



en donde R_7 significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior o bencilo, y R_2 tiene el significado arriba indicado,

10 con un hidruro de metal complejo, para producir un compuesto de fórmula IIIi,



en donde R_2 y R_7 tienen los significados arriba indicados.

La producción de los compuestos de fórmula IIIi

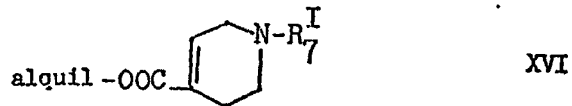
15 se efectúa usando hidruros de metal complejo como agentes de reducción, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, en cuyo caso pueden usarse como disolventes los éteres cíclicos que sean inertes bajo las condiciones de la reacción, tal como el tetrahydrofurano o dioxano, o borohidruro de sodio, en cuyo caso pueden usarse



como disolventes, por ejemplo, los alcoholes inferiores o mezclas de alcoholes inferiores con agua, tal como etanol o etanol/agua.

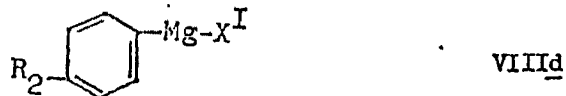
Los compuestos de fórmula IIIk, usados como materiales iniciales para la producción de compuestos IIIi pueden obtenerse

5 a') reaccionando un compuesto de fórmula XVI,



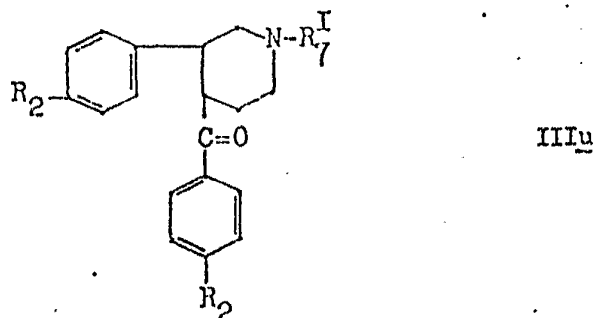
en donde R_7^I tiene el significado arriba indicado,

con por lo menos dos moléculas-gramo de un compuesto de Grignard de fórmula VIII d,



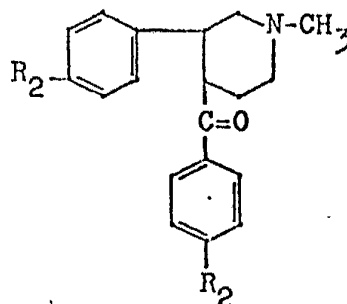
en donde R_2 y X^I tienen los significados arriba indicados,

10 en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, e hidrolizando el producto de la reacción para producir un compuesto de fórmula IIIu,



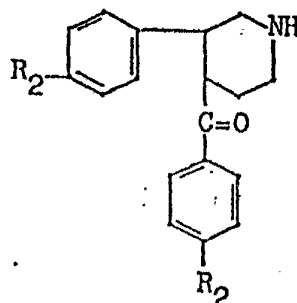
en donde R_2 y R_7^I tienen los significados arriba indicados, o

b') separando el radical metilo de los compuestos de fórmula III t,



IIIu

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado,
y que son un caso especial de los compuestos de fórmula IIIu,
para producir compuestos de fórmula IIIs,

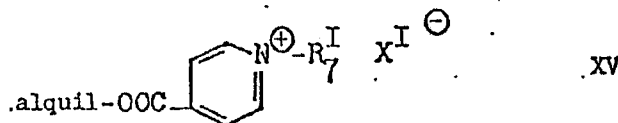


IIIs

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado.

- 5 La separación del radical metilo puede efectuarse en forma
análoga a la descrita en el procedimiento d).

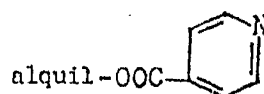
Los ésteres del ácido tetrahydroisonicotínico de
fórmula XVI se obtienen de un compuesto de fórmula XV,



XV

- 10 en donde R_7^I y X^I tienen los significados arriba indicados,
mediante reducción, por ejemplo con borohidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula XV se obtienen mediante
reacción de un compuesto de fórmula XIV



XIV



con un compuesto de fórmula IIb,



en donde R_7^I y X^I tienen los significados arriba indicados, por ejemplo calentando los componentes durante varias horas en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior tal como etanol.

Los radicales alquilo inferiores representados por el símbolo R_1 contienen preferentemente de 1 a 4, especialmente de 1 a 3 átomos de carbono. Los radicales alquenilo o alquinilo inferiores representados por el símbolo R_1 contienen preferentemente de 3 a 6, especialmente de 3 a 5 átomos de carbono. Los radicales alquilo o alcoxi inferiores y alquiltio representados por los símbolos R_2 y R_3 contienen preferentemente de 1 a 4, especialmente de 1 a 2 átomos de carbono.

Las sales de adición de ácido pueden producirse en forma de por sí conocida de las bases de fórmula I y viceversa.

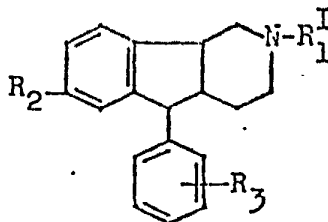
En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos o en forma análoga a los procedimientos descritos en la presente Memoria o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I exhiben un efecto de antagonismo a la serotonina, como puede verse por los resultados del ensayo de la toxicidad de la serotonina con cobayas, el ensayo del edema de la pata producido por la serotonina con ratas y una influencia sobre la reacción presórica sobre la presión sanguínea producida por la serotonina en perros. Las dosis que se apliquen



variarán naturalmente dependiendo del modo de aplicación y la condición que se ha de tratar. Para los mamíferos más grandes una dosificación diaria adecuada, indicada, es de aprox. 1 a 30 mg, que puede aplicarse en dosis divididas conteniendo aprox. 0,3 a 15 mg
 5 de un compuesto de fórmula I, aparte de soportes o diluyentes sólidos o líquidos, 2 a 3 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula Ib,



Ib

en donde R_1^I significa un radical alquilo, alquenilo o alquinilo
 10 inferior, y

R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados,

también exhiben propiedades

analgésicas que se manifiestan, por ejemplo, en el ensayo de la placa caliente y mediante una inhibición del síndrome de la fenil-
 15 benzoquinona en ratones. Por lo tanto, su uso está indicado como analgésicos. Las dosis que se apliquen variarán naturalmente

dependiendo del modo de aplicación y la condición que se ha de tratar.

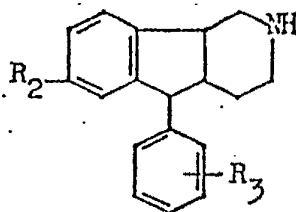
Para los mamíferos más grandes una dosificación diaria adecuada,

indicada, es de aprox. 10 a 100 mg, que puede aplicarse en forma

20 dividida conteniendo de aprox. 3 a 50 mg de un compuesto de fórmula Ib, aparte de soportes o diluyentes sólidos o líquidos, 2 a 3 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.



Además, los compuestos de fórmula Ia,



Ia

en donde R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, también exhiben un efecto antiflogístico (edema del carragaen y edema traumático en ratas) y, por lo tanto, su uso está indicado como antiflogísticos o como inhibidores de la exudación. Las dosis que se apliquen 5 variarán naturalmente dependiendo del modo de aplicación y de la condición que se ha de tratar. Para los mamíferos más grandes una dosificación diaria adecuada, indicada, es de aprox. 30 a 100 mg, que puede aplicarse en forma dividida conteniendo de aprox. 10 a 50 mg de un compuesto de fórmula Ia, aparte de soportes o diluyentes sólidos o líquidos, 2 a 3 veces por día, o en forma de 10 preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmulas I, Ia y Ib pueden usarse en 15 forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, fisiológicamente aceptable, cuyas formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las 20 temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

404874

- 16 -

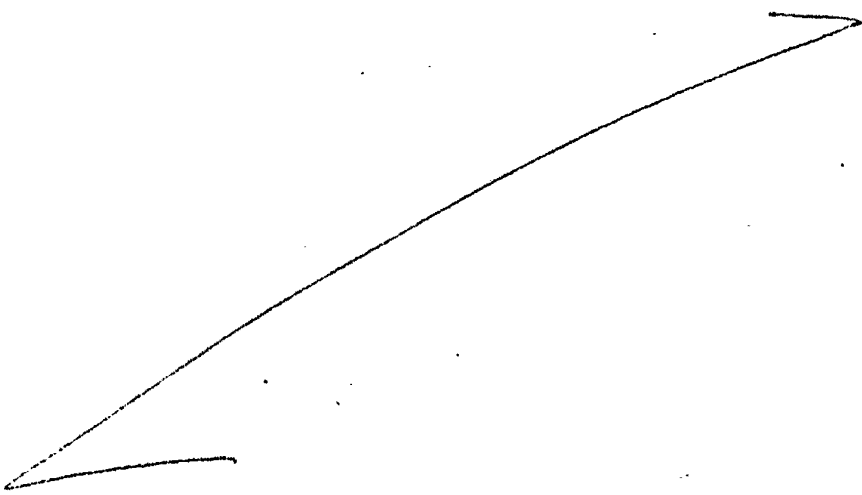


100-3057/II

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

4 g de 4-p-clorobencilideno-3-p-clorofenil-1-metil-
piperidina se calientan en 35 g de ácido polifosfórico en un baño
5 de aceite de 110° durante 4 horas. La elaboración posterior de la
mezcla de la reacción se efectúavirtiéndola sobre
una mezcla de 3 kg de hielo y 1500 cc
de cloruro de metileno mientras se agita. Seguidamente se
neutraliza la mezcla con una solución concentrada de sosa cáustica,
10 se separa la fase orgánica y se sacude la fase acuosa 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 un alto vacío, con lo cual destila la fracción princi-
15 pal 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 de isómeros se obtiene con ácido fumárico en etanol un
fumarato que tiene un P.F. de 224-225°. Esta sal se divide entre
20 éter dietílico y una solución 2 normal de sosa cáustica, la fase de



404874 - 17 -



100-3057/II

éter se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa, con lo cual se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 112-114° después de recrystalizar de n-hexano.

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

4 g de 4-p-clorobencilideno-3-p-clorofenil-1-metil-piperidina se calientan en 35 g de ácido polifosfórico en un baño de aceite de 110° durante 4 horas. La elaboración posterior de la mezcla de la reacción se efectúa en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Después de separar el fumarato, el licor madre del fumarato se concentra completamente 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 recrystaliza de n-hexano, con lo cual se obtiene

10

15 (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 122-124°.

EJEMPLO 3: 4-p-clorobencilideno-3-p-clorofenil-1-metil-piperidina (para Ejemplos 21 y 22)

30 g de 4-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina en 180 g de ácido metanosulfónico al 90 % se calientan en un baño de aceite de 100° durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo, se alcaliniza con una solución 5 normal de sosa cáustica y se sacude 3 veces con 400 cc de éter dietílico cada vez. Después de secar el extracto de éter sobre

20

25 sulfato de magnesio, el disolvente se separa completamente mediante



destilación y al residuo aceitoso se le añade la cantidad calculada de ácido fumárico. Después de enfriar el compuesto del título cristaliza en forma de hidrogenfumarato con un P.F. de 190-191°.

5 La base usada para la ciclización se obtiene dividiendo el hidrogenfumarato entre éter dietílico y una solución 2 normal de sosa cáustica.

EJEMPLO 4.: 4-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina.

10 a) 73 g de magnesio se cubren con una capa de tetrahydrofurano absoluto y se añaden unas cuantas gotas de yodo. Luego se añade por gotas una solución de 574 g de p-clorobromobenceno en 1200 cc de tetrahydrofurano 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
15 añade a la temperatura del reflujo una solución de 169 g de éster etílico del ácido 1,2,3,6-tetrahydro-1-metil-isonicotínico en 500 cc de tetrahydrofurano absoluto. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo durante 1 hora y 15 minutos, se enfría a 10° y se vierte dentro de una mezcla de 420 g de cloruro de amonio, 1000 cc de agua,
20 1000 g de hielo y 1000 cc de cloruro de metileno con agitación. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se sacude 3 veces con 500 cc de cloruro de metileno cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa mediante destilación a presión reducida. El residuo
25 aceitoso se destila en un alto vacío, con lo cual destila la 4-p-clorobenzoil-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina a 220-230°/0,06 mm de Hg. El compuesto obtenido en forma cristalina de cloruro de

404874-19 -

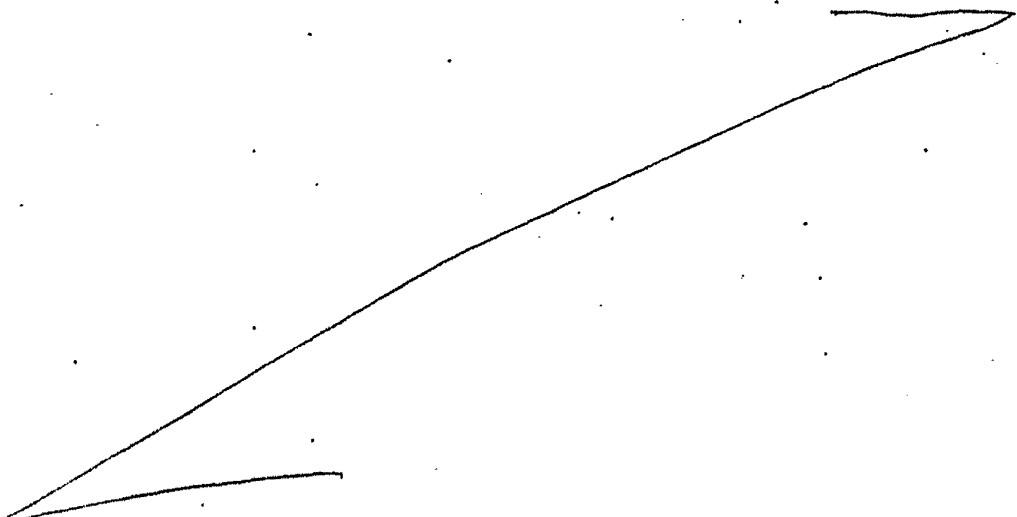


100-3057/II

metileno/pentano tiene un P.F. de 118-120°.

b) Una solución de 22 g de borohidruro de sodio y 3,5 g de
sosa cáustica en 70 cc de agua se añade por gotas en el transcurso
de media hora a una solución de 10⁴ g de 4-p-clorobenzoil-3-p-cloro-
5 fenil-1-metilpiperidina en 700 cc de etanol de tal modo que la
temperatura interna no exceda 40°. La mezcla de la reacción se agita
a 40° durante 2 horas y a 70° durante 3 horas, y después de la
adición por gotas de 100 cc de metanol se mantiene a 70° durante
30 minutos más. A continuación la mezcla de la reacción se evapora
10 hasta sequedad a presión reducida y el residuo se divide entre 1000 cc
de agua y 1000 cc de cloruro de metileno. La fase orgánica se separa
y la fase acuosa se sacude nuevamente 2 veces con 500 cc de cloruro de
metileno cada vez. Los extractos combinados de cloruro de metileno
se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa mediante
15 destilación a presión reducida y el residuo aceitoso, la 4-(p-cloro-
c-hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina bruta, se cristaliza
de acetona. P.F. 140-142°.

Los compuestos siguientes pueden producirse en forma
análoga al procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y 2:





- (4aRS,5SR,9bSR)-2,7-dimetil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 106-107°C;
- (4aRS,5SR,9bRS)-7-fluoro-5-p-fluorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 103-105°C;
- 5 (4aRS,5SR,9bSR)-7-fluoro-5-p-fluorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 120°C;
- (4aRS,5SR,9bSR)-2-etil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 97-99°C;
- (4aRS,5SR,9bSR)-2-isopropil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-10 5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 94-95°C;
- (4aRS,5SR,9bSR)-2-alil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 103-105°C;
- (4aRS,5SR,9bSR)-2,2'-propinil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 153-155°C;
- 15 (4aRS,5SR,9bSR)-2-isopropil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-cloro-5-p-clorofenil-2H-indeno[1,2-c]piridina,
P.F. del mesilato 250-254°C;
- (4aRS,5SR,9bRS)-2-etil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-cloro-5-p-clorofenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 75-77°C;
- 20 (4aRS,5SR,9bRS)-2-n-propil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-cloro-5-p-clorofenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 218-222°C;
- (4aRS,5SR,9bRS)-2-isopropil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-cloro-5-p-clorofenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 116-118°C;
- 25 (4aRS,5SR,9bRS)-2-alil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-cloro-5-p-clorofenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 83-84°C;

404874¹⁻²¹⁻



100-3057/II

- (4aRS,5SR,9bRS)-2-etil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina,
P.F. del cloruro de hidrógeno 265°C (descomp.);
- 5 (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina,
P.F. del cloruro de hidrógeno 250-280°C (descomp.);
- (4aRS,5SR,9bRS)-2-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-m-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 280°C (descomp.);
- 10 (4aRS,5SR,9bRS)-2-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 305-309°C (descomp.);
- (4aRS,5SR,9bRS)-2-metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-metoxifenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 295°C (descomp.);
- (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 287-289°C (descomp.);
- 15 (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 292-294°C;
- (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.F. 45-46°C;
- (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-cloro-5-p-clorofenil-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.E. 210°C/0,06 mm de Hg;
- 20 (4aRS,5SR,9bRS)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina, P.E. 175-180°C/0,01 mm de Hg;
- (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-7-metil-5-p-tolil-2H-indeno[1,2-c]piridina,
25 P.F. del hidrogenfumarato 210-213°C.

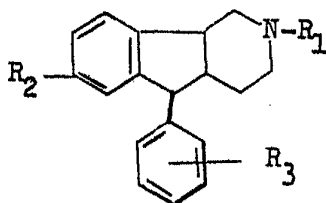


NOTA

=====

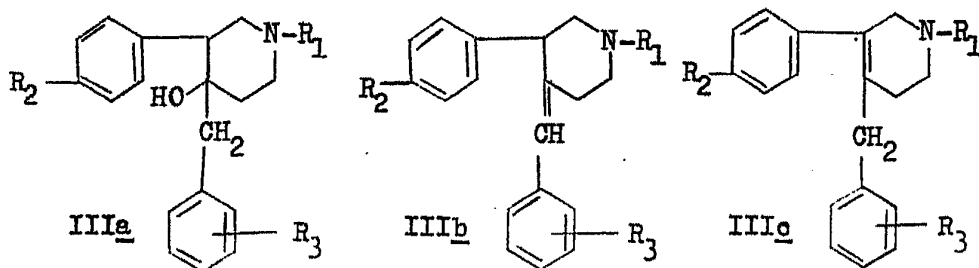
5 Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 18379/69 de 10 de diciembre de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

15 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina de fórmula general I,



20 en donde R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno, o R_1 significa hidrógeno, un radical alquilo, alquénilo o alquinilo inferior, R_2 significa cloro, bromo, flúor, o un radical alquilo inferior, y R_3 significa hidrógeno, cloro, bromo, flúor, o un radical alquilo, alquiltio o alcoxi inferior, o trifluorometilo, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula IIIa, IIIb ó IIIc,

Re



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, o una mezcla de los compuestos de fórmulas $IIIb$ y $IIIc$, con ácido polifosfórico, y, si se desea, se separan las mezclas de compuestos (4aRS,5SR,9bSR) y (4aRS,5SR,9bRS) con el fin de aislar un isómero o cada uno de los isómeros.

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, siempre cuando se efectúe en un disolvente inerte.

10

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siempre cuando se efectúe a una temperatura entre 80°C y 150°C.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de la piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ENE. 1975

SANDOZ A.G.

L. GÓMEZ ACEDO Y MOJET
p. p. Firmados L. Góme Fernández