

29



# 404877

PATENTE DE INVENCION  
Ref. Case 100-3057/V  
3700/KU/MK

*F.E. 7-3-75*

Int. Cl.:	<i>C07D</i>

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

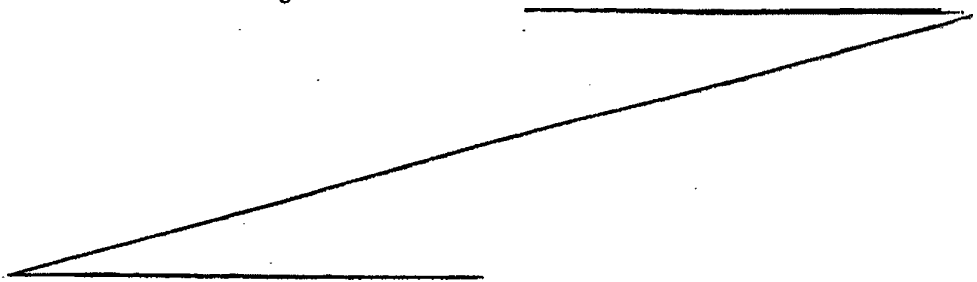
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5-FENIL-1,3,4,4a,  
5,9b-HEXAHIDRO-2H-INDENO[1,2-c]PIRIDINAS.

=====

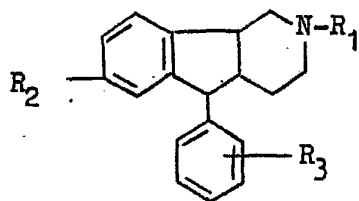
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevas 5-fenil-1,3,4,-  
4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridinas, de  
fórmula general:



404877

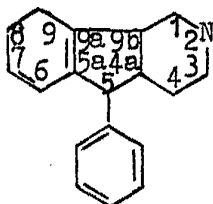


(I)

5. en la que, o bien  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno o  $R_1$  significa hidrógeno, un grupo alquilo, alquenoilo o alquinoilo inferior,  $R_2$  significa cloro, bromo, fluor o un radical alquilo inferior y  $R_3$  significa hidrógeno, cloro, bromo, fluor, un radical alquilo, alquiltio o alcoxi inferior o trifluorometilo, y a sus sales de adición de ácido.

Los compuestos con la estructura fundamental representada por la fórmula

10.



(XIII)

15.

tienen por lo menos tres centros de asimetría en el sistema del anillo tricíclico, 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 diferencian uno del otro por la posición de los sustituyentes en los centros de asimetría.

Para la definición se emplea la nomenclatura de R.S.Cahn, G.K. Ingold y V.Prelog: *Abgewandte Chemie*, 78, 413 (1966):





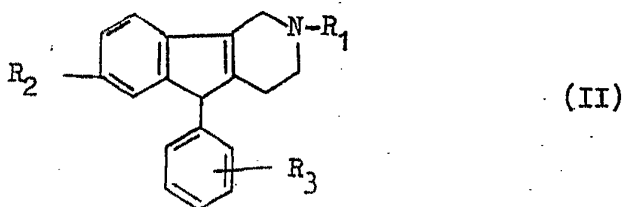
	<u>Denominación</u>	<u>Posición de los átomos de hidrógeno</u>	
	(4aRS,5SR,9bSR)	4a/9b trans	4a/5 trans
	(4aRS,5SR,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 trans
5.	(4aRS,5RS,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 cis

Según la presente invención se obtienen los compuestos de (4aRS,5SR,9bRS) de fórmula I calentando un compuesto de (4aRS,5RS,9bRS) de fórmula I en medio alcalino y transformando los compuestos obtenidos, en caso deseado, en sus sales de adición de ácido.

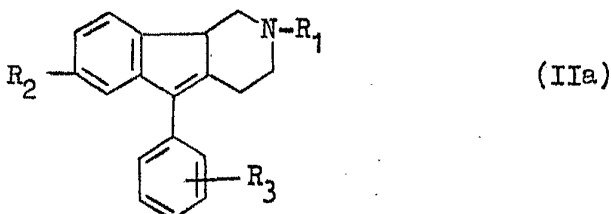
10.

Los compuestos de (4aRS,5RS,9bRS) de fórmula I se necesitan como productos de partida en el procedimiento de la presente invención. Estos compuestos se pueden obtener reduciendo bien los compuestos de fórmula general

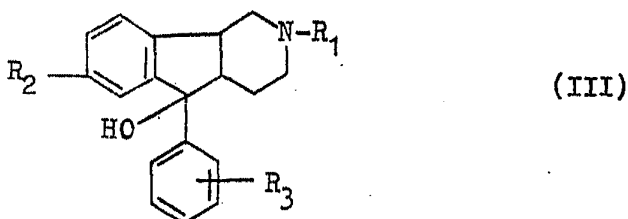
15.



6

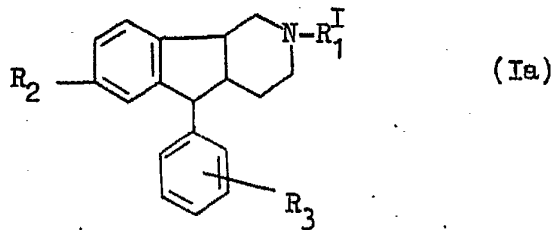


en las que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado, o sus mezclas, o compuestos de fórmula general

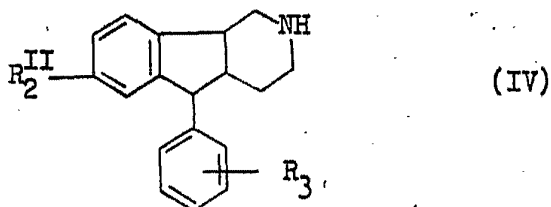




en la que  $R_3$ ,  $R_2$  y  $R_1$  tienen el significado arriba indicado, a compuestos de fórmula general:



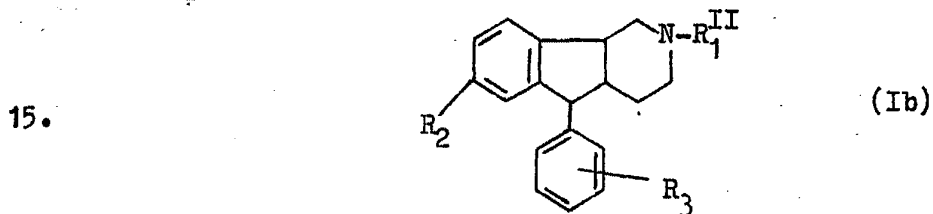
5. en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado de arriba y  $R_1^I$  significa hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior, o los compuestos de fórmula general



10. en la que  $R_2^{II}$  significa cloro, bromo, fluor o alquilo inferior y  $R_3$  tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general



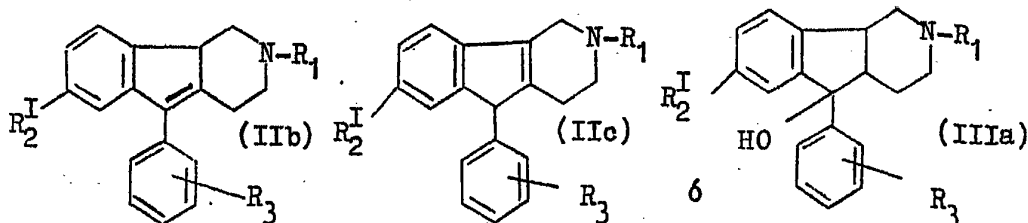
en la que X significa el resto ácido de un éster reactivo y  $R_1^{II}$  significa alquilo inferior, a compuestos de fórmula general



en la que  $R_1^{II}$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado arriba indicado.



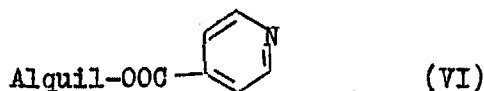
Los compuestos de fórmula general



en las que  $R_1$  y  $R_3$  tienen el significado arriba indicado y  $R_2^I$  significa hidrógeno, cloro, bromo, fluor o alquilo inferior, se pueden obtener, por ejemplo, de la manera siguiente:

5.

Se hace reaccionar éster de ácido isonicotínico de fórmula general



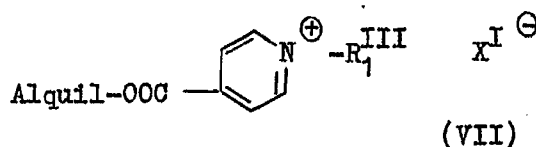
10.

con compuestos de fórmula general



en la que  $R_1^{III}$  significa alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior y  $X^I$  significa cloro o bromo, a los haluros de 1- $R_1^{III}$ -piridino de fórmula general

15.



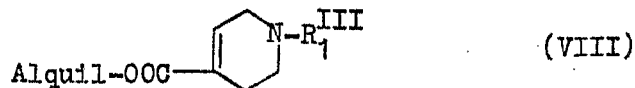
donde  $R_1^{III}$  y  $X^I$  tienen el significado arriba indicado, por ejemplo, mediante calentamiento durante varias horas de los componentes en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal

20.

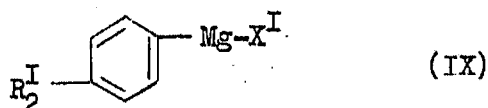
como etanol. Mediante reducción, por ejemplo, con borohidruro



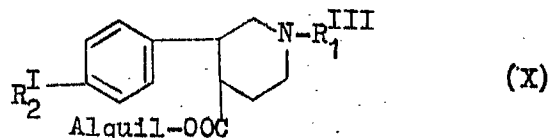
de sodio, se obtienen de los compuestos de fórmula VII los ésteres de ácido tetrahydroisonicotínico de fórmula general



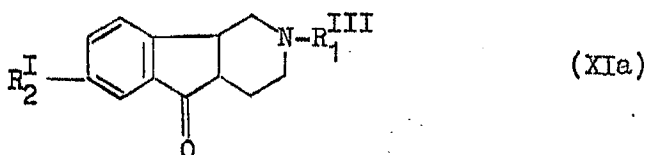
5. en la que R<sub>1</sub><sup>III</sup> tiene el significado arriba indicados. Estos se hacen reaccionar con el compuesto de magnesio de fórmula general



10. en la que R<sub>2</sub><sup>I</sup> y X<sup>I</sup> tienen el significado arriba indicado; por hidrólisis de los productos formados se obtienen entonces los compuestos de fórmula general



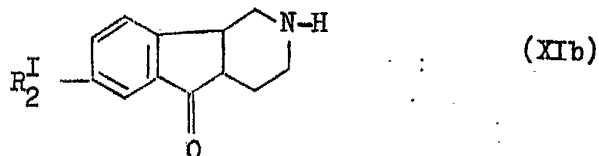
15. en la que R<sub>1</sub><sup>III</sup> y R<sub>2</sub><sup>I</sup> tienen el significado arriba indicado. Estos se hacen entonces reaccionar directamente por calentamiento con ácido polifosfórico o por hidrólisis al ácido carboxílico libre, preparación del cloruro de ácido, por ejemplo, con cloruro de tionilo, y ciclización con ayuda de catalizadores de Friedel-Crafts, tal como, por ejemplo, cloruro de aluminio anhidro, a los compuestos de fórmula general
- 20.



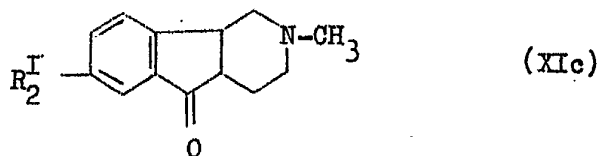


en la que  $R_1^{III}$  y  $R_2^I$  tienen el significado de arriba.

Las cetonas de fórmula general



5. en la que  $R_2^I$  tiene el significado de arriba, se pueden obtener de las cetonas de fórmula general

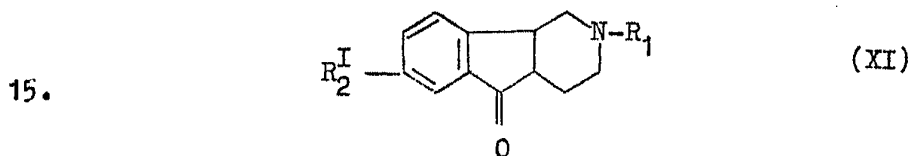


en la que  $R_2^I$  tiene el significado de arriba, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula XIc con un éster de ácido clorofórmico de fórmula general

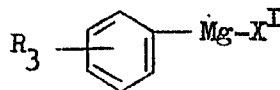


donde  $R_4$  significa un radical alquilo, el radical fenilo o bencilo, a uretanos y estos uretanos se transforman por hidrólisis ácida o alcalina en los compuestos de fórmula XIb.

Las cetonas de fórmula general



15. en la que  $R_1$  y  $R_2^I$  tienen el significado de arriba, se transforman por reacción con un compuesto organometálico de fórmula general





en la que  $R_3$  y  $X^I$  tienen el significado arriba indicado, y ulterior hidrólisis de los complejos en compuestos de fórmula IIIa. De los compuestos hidroxil de fórmula IIIa se puede disociar entonces agua, por ejemplo, por tratamiento con ácidos fuertes o haluros de ácidos y así obtener los compuestos de fórmulas IIb y IIc o sus mezclas.

5.

Los grupos alquilo inferior simbolizados por  $R_1$  se componen preferentemente de 1 a 4, especialmente 1 a 3 átomos de carbono. Los radicales alquenoil o alquinoil inferior, simbolizados por  $R_1$ , se componen preferentemente de 3 a 6, especialmente 3 a 5 átomos de carbono. Los radicales alquilo inferior, o bien alcoxi inferior y alquiltio inferior, simbolizados por  $R_2$  y  $R_3$ , se componen preferentemente de 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono.

10.

15.

De las bases de fórmula I se pueden obtener en forma conocida las sales de adición de ácido y viceversa.

Siempre que la obtención de los productos de partida no se haya descrito, estos son conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos o bien análogo a los aquí descritos o análogo a procedimientos en sí conocidos.

20.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles poseen, con reducida toxicidad, interesantes propiedades farmacéuticas y, por lo tanto, se pueden emplear como medicamentos.

25.

Los compuestos tienen eficacia antagónica a la serotonina, tal y como se desprende de los ensayos de toxicidad de serotonina en las cobayas, el ensayo de edema en las patas por serotonina en la rata y la influenciación de la reacción de la presión sanguínea presórica por la serotonina en el perro. Las dosis a emplear varían naturalmente

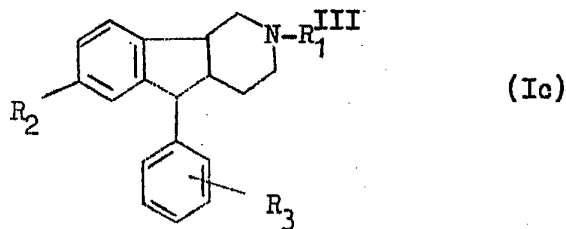
30.

404877



según la clase de administración y del estado a tratar. Por lo general se logran sin embargo resultados satisfactorios con una dosis de 0,05 a 30 mg/kg de peso del cuerpo; esta dosis se puede administrar en caso necesario en 2 a 3 partes o también como forma retardadora. Para los mamíferos mayores se encuentra la dosis en unos 1 a 30 mg. Para aplicación oral contienen las dosis parciales unos 0,3 a 15 mg de los compuestos de fórmula I además de excipientes o diluyentes sólidos o líquidos.

10. Los compuestos de fórmula general



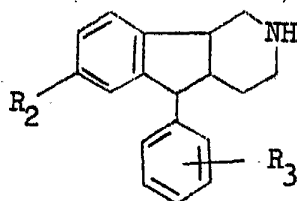
en la que  $R_1^{III}$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado arriba indicado, y sus sales de adición de ácido, muestran además propiedades analgéticas, tal y como se manifiesta por ejemplo en

15. el ensayo "hot-plate" y por la inhibición del síndrome de fenil-benzoquinona en los ratones. Por lo tanto se pueden emplear como analgéticos. Las dosis a emplear varían naturalmente según la clase de administración y del estado a tratar. Por lo general se logran, sin embargo, resultados satisfactorios con una dosis de 3 a 30 mg/kg de peso del cuerpo; esta dosis se puede administrar en caso necesario en 2 a 3 partes o también como forma retardada. Para los mamíferos mayores se encuentran las dosis diarias entre unos 10 a 100 mg. Para aplicaciones orales contienen las
20. dosis parciales unos 3 a 50 mg de los compuestos de fórmula Ib además de sustancias excipientes y diluyentes sólidos
- 25.



o líquidos.

Además, los compuestos de fórmula general



(Id)

5. en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado arriba indicado, poseen también un efecto antiflogístico (edema de carrageen y edema traumático en la rata) y se pueden emplear como antiflogísticos o bien inhibidores de la exudación. Las dosis a administrar varían naturalmente según la clase de administración y del estado a tratar. Por lo general se logran
10. sin embargo resultados satisfactorios con dosis de 1 a 30 mg/kg de peso del cuerpo; esta dosis se puede administrar, en caso necesario, en 2 a 3 partes o también en forma retardadora. Para mamíferos mayores se encuentra la dosis diaria en unos 30 a 100 mg. Para aplicaciones orales contienen las
15. dosis parciales unos 10 a 50 mg de los compuestos de fórmula Ia además de excipientes y diluyentes sólidos o líquidos.

En los ejemplos siguientes, que explican la invención con más detalle, sin por ello limitar en forma alguna su alcance, se indican las temperaturas en grados centígrados y están sin corregir.

20.

Ejemplo 1: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina

25.

Una mezcla de 9 g de hidrocloreuro de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina y 36 g de hidróxido potásico en 90 cc de butanol se calienta durante 24 horas en un baño de aceite de



150°. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye con agua y se sacude con dietiléter. El extracto etéreo se purifica con carbón animal, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra totalmente a presión reducida y el residuo oleaginoso, el compuesto mencionado en el enunciado, se transforma con ácido clorhídrico etanólico en el hidrocloreuro. P.f. 250-280° (descomposición).

Análogo a como se ha descrito en el ejemplo 1 se pueden obtener también los siguientes compuestos de fórmula I (ejemplos 2 - 5):

10.

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Configuración	Constantes físico-químicas
2	metilo	metilo	3-metilo	4aRS,5SR,9RS	p.f. del hidrocloreuro 280° (descom.)
3	metilo	metilo	4-metilo	4aRS,5SR,9bRS	p.f. del hidrocloreuro 305-309° (descom.)
4	metilo	metilo	4-metoxi	4aRS,5SR,9bRS	p.f. del hidrocloreuro 295° (descom.)
5	hidrógeno	hidrogeno	hidrógeno	4aRS,5SR,9bRS	p.f. del hidrocloreuro 287-289° (descomp.)

Los productos de partida necesarios se pueden obtener de la manera siguiente:

Ejemplo 6: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina (para el ejemplo 5)

15.

La solución de 11,8 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina en 120 cc de ácido acético glacial se hidrogena con 0,6 g de óxido de platino a 40° y 40 atmósferas en el plazo de 36 horas. La mezcla de reacción se separa por filtración del catalizador y el filtrado se

20.



- concentra totalmente bajo presión reducida. El residuo se recoge en 100 cc de agua, bajo enfriamiento se pone alcalino con lejía sódica 5-n y se sacude tres veces, cada una con 150 cc de dietiléter. Los extractos etéricos reunidos se lavan neutro con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa totalmente por destilación. El residuo oleinoso se disuelve en 40 cc de etanol y se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico con lo que se obtiene el compuesto mencionado en el enunciado como hidrocioruro. P.f. 230-232° (descomposición).

Análogo a como se ha descrito en el ejemplo 6 se pueden obtener también los compuestos siguientes (ejemplos 7 a 10)

Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Configuración	Constantes físico-químicas	para el Ejemplo
7	metilo	metilo	hidrógeno	4aRS,5RS,9bRS	P.f. del hidrocioruro 250-260° (descom.)	1
8	metilo	metilo	3-metilo	4aRS,5RS,9bRS	P.f. del hidrocioruro 230° (descom.)	2
9	metilo	metilo	4-metilo	4aRS,5RS,9bRS	P.f. del hidrocioruro 252° (descom.)	3
10	metilo	metilo	4-metoxi	4aRS,5RS,9bRS	P.f. 120-121°	4

15. Ejemplo 11: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 5)

En la solución de 5,0 g de (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol en 70 cc de éter y 150 cc de amoníaco líquido se introducen a -35° durante una hora 3,6 g de sodio en pequeñas porciones. Después se agita aún durante 4 horas sin ulterior refrigera-



- ción, se introduce hielo, se separa la capa etérica, se lava con solución de cloruro de sodio y se evapora después de secar sobre sulfato de magnesio. El aceite residual se destila en el tubo esférico a una temperatura del baño de 150° a 0,05 Torr. El destilado viscoso, casi incoloro es una mezcla de isómeros de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina y (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina. Proporción de isómeros según resonancia nuclear magnética y cromatograma de gas 7:3.
5. Ejemplo 12: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina (para el ejemplo 5)
10. A la solución de 15 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 60 cc de benceno se gotea durante  $\frac{1}{2}$  hora a 60-75° la 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. Después se hierve durante 2 $\frac{1}{2}$  horas bajo reflujo, se enfría, se separa por filtración algo de hidrocioruro 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 evapora. La (4aRS,5RS,9bRS)-2-etoxicarbonil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidrofénil-2H-indeno/1,2-c/piridina en bruto, oleaginoso que queda se hierve bajo reflujo con una mezcla de 75 cc de ácido acético glacial y 75 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 16 horas. Después se evapora en vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en poco isopropanol y se mezcla con éter, cristalizando así el hidrocioruro del compuesto mencionado en el enunciado. Este recrystalízase en isopropanol/éter y funde entonces a 230-232° bajo descomposición.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Ejemplo 13: 1,3,4,9b-tetrahidro-2,7-dimetil-5-m-tolil-2H-indeno/1,2-c/piridina (para el ejemplo 8)

5. a) A 1,39 g de alambre de litio cortado en pequeños trocitos en 100 cc de dietiléter absoluto se gotea en el plazo de 5 minutos, bajo nitrógeno, una solución de 17,1 g de 3-bromotolueno en 100 cc de dietiléter. A continuación se hierve la mezcla durante 3 horas bajo reflujo, después se enfría a  $-70^{\circ}$  y se mezcla con una solución de 10,8 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-2,7-dimetil-2H-indeno/1,2-c/piridin-5(4aH)-ona en 10. 100 cc de dietiléter en el plazo de 15 minutos. Después se deja subir la temperatura interior a  $0^{\circ}$  y la mezcla de reacción se vierte en 500 g de hielo y 500 g de agua, se extrae la fase acuosa con 2000 cc de cloroformo, el extracto se seca sobre sulfato de magnesio y éste se concentra bajo presión reducida casi totalmente. Al agregar 300 cc de dietiléter 15. cristaliza el 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-m-tolil-5(2H)-indeno/1,2-c/piridinol. P.f.  $180-182^{\circ}$ .

20. b) 50 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-m-tolil-5(2H)-indeno/1,2-c/piridinol se calientan en 400 cc de ácido clorhídrico metanólico 2,5-n durante 1 hora bajo reflujo. Después se concentra la solución totalmente bajo presión reducida y el residuo cristalino, el hidrocloruro de 1,3,4,9b-tetrahidro-2,7-dimetil-5-m-tolil-2H-indeno/1,2-c/25. piridina se recristaliza en alcohol/dietiléter. P.f.  $230-235^{\circ}$ ,

Análogo a como se ha descrito en el ejemplo 13 se pueden obtener también los siguientes compuestos (ejemplos 14 y 15):

---

---



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Constantes físico-químicas	para el Ejemplo
14	metilo	metilo	4-metilo	p.f. del hidrocioruro 243 - 245° (descom.)	9
15	metilo	metilo	4-metoxi	p.f. del hidrocioruro 232 - 235° (descom.)	10

Ejemplo 16: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina (para el ejemplo 12)

5. La 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 durante 20 horas a 40° con catalizador de óxido de platino e hidrógeno a una presión inicial de 5 atmósferas. Después se separa el catalizador por filtración,
10. la solución se evapora en vacío, se reparte el residuo entre lejía sódica diluida y cloruro de metileno, la solución cloruro metilénica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La base residual se disuelve en isopropanol y se mezcla con hidrógeno clorato etérico con lo que cristaliza el
15. hidrocioruro de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina. P.f. después de recristaliza en isopropanol 270 - 272° (descom.).

Ejemplo 17: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina (para el ejemplo 12)

20. La solución de 20 g de 1,3,4,9b-tetrahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina y 8,0 g de ácido malóico en 100 cc de metanol se hierve durante 2 horas bajo reflujo y después se enfría a 0°, cristalizando así el hidrogenomalonato de 1,3,4,5-tetrahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno-
- 25.



[1,2-c]piridina. Este funde, después de cristalizar en metanol a 163 - 165° (descom.).

5. La solución de 10 g de hidrogenomalonato de 1,3,4,5-tetrahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en 100 cc de ácido acético glacial se sacude con 0,5 g de óxido de platino e hidrógeno a presión normal. Después de haberse recogido la cantidad de hidrógeno calculada después de unas 24 horas) se sigue elaborando como se ha descrito en el ejemplo 48. Se obtiene el hidrocloreuro de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina del p.f. 270 - 272° (descom.).
- 10.

Ejemplo 18: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 12)

15. En la solución de 5,0 g de (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol en 70 cc de éter absoluto y 150 cc de amoniaco líquido se introducen durante una hora 3,6 g de sodio en pequeñas porciones manteniéndose la temperatura a unos -35°. Se sigue agitando entonces aún durante 3 horas sin ulterior refrigeración, se introduce hielo, se separa la capa etérica, se lava con solución de cloruro sódico y se evapora después de secar sobre sulfato de magnesio. El aceite residual es una mezcla de isómeros del compuesto de (4aRS,5RS,9bRS) y de (4aRS,5SR,9bRS) predominando el primero. Se disuelve en isopropanol y con hidrógeno clorado etérico se transforma en el hidrocloreuro.
- 20.
- 25.

30. Después de recrystalizar en isopropanol se obtiene el hidrocloreuro puro de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina del p.f.

404877



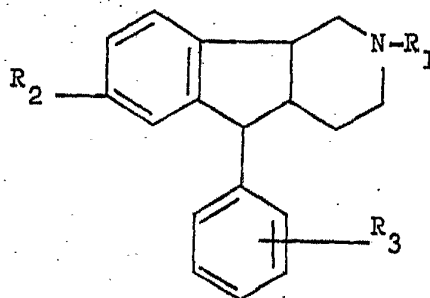
-17-

270-2722 (descomp.).

N O T A .-

5 Descrita 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 unas solicitudes de patentes, presentadas en Suiza, bajo los números y fechas siguientes: 9145/69, de 16 de junio de 1.969 y 13610/69, de 9 de septiembre 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 In-  
10 vención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5-FENIL-1,3,4,4a,5,9b-HEXAHIDRO-2H-INDENO[1,2-c]PIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

20 1a.- Procedimiento para la producción de 5-fenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno [1,2-c]piridinas, de fórmula general:



(I)

*Rey*



5 en la que o bien  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno o  
 $R_1$  significa hidrógeno, un radical alquilo, alque-  
nilo o alquinilo inferior,  $R_2$  significa cloro, bromo,  
flúor o un radical alquilo inferior y  $R_3$  significa  
10 hidrógeno, cloro, bromo, fluor o un radical alquilo,  
alquiltio o alcoxi inferior o trifluormetilo, y sus  
sales de adición de ácido, caracterizado porque se  
calienta en medio alcalino, un compuesto en el que  
los átomos de hidrógeno 4a/5 son cis y los átomos de  
10 hidrógeno 4a/9b son cis, de fórmula I y, en caso de-  
seado, los compuestos obtenidos se transforman en sus  
sales de adición de ácido.

15 2a.- Procedimiento según la reivin-  
dicación 1a, caracterizado porque en la reacción se  
emplean los compuestos en los que los átomos de hidró-  
geno 4a/5 son cis y los átomos de hidrógeno 4a/9b son  
cis, de fórmula I, donde  $R_1$  significa un radical al-  
quilo, alquenilo o alquinilo inferior,  $R_2$  significa  
cloro, bromo, flúor o un radical alquilo inferior y  
20  $R_3$  significa hidrógeno, cloro, bromo, flúor o un radi-  
cal alquilo, alquiltio o alcoxi inferior o trifluorme-  
tilo.

25 3a.- Procedimiento según la reivin-  
dicación 1a, caracterizado porque se emplean compues-  
tos en los que los átomos de hidrógeno 4a/5 son cis  
y los átomos de hidrógeno 4a/9b son cis de fórmula I,  
donde  $R_1$  significa hidrógeno y  $R_2$  y  $R_3$  tienen el sig-  
nificado indicado en la reivindicación 1a.

30 4a.- Procedimiento para la produc-  
ción de 5-fenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno

ky

40487<sup>29</sup> 

-19-

[1,2-c]piridinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ENE. 1975

SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ  
P. p. Firmador L. Gueta Ferragudis

