

29 ENE



404878

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3057/VI

3700/KU/MK

F.E.7-3-75

Int. Cl.²: C07D

Memoria Descriptiva

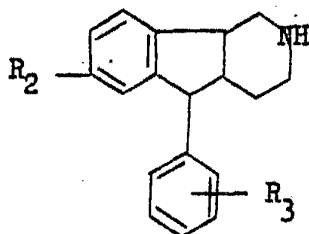
sobre:

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 proce-
dimiento para la producción de nuevas 5-fenil-1,3,4,
4a,5-9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina de fórmu-
la general

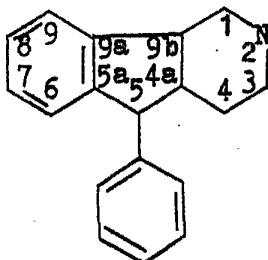
- 2 404878



(I)

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

Los compuestos con la estructura fundamental representada por la fórmula



(XVI)

10. 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.
- 15.

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

	<u>Denominación</u>	<u>Posición de los átomos de hidrógeno</u>	
20.	(4aRS,5SR,9bSR)	4a/9b trans	4a/5 trans
	(4aRS,5SR,9bRS)	4a/9b cis	4a/5 trans



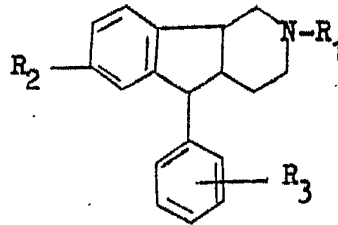
(4aRS,5RS,9bRS)

4a/9b cis

4a/5 cis

Según la presente invención se obtienen los nuevos compuestos de fórmula I si en un compuesto de fórmula general

5.



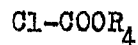
(Ia)

en la que R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado y R_1 significa el radical metilo o bencilo, se disocia el radical metilo o bien bencilo y, en caso deseado, las mezclas de los compuestos (4aRS,5SR,9bSR) y (4aRS,5SR,9bRS) se separan en los distintos isómeros, y/o los compuestos de fórmula I obtenidos, en caso deseado, se transforman en sus sales de adición de ácido.

10.

15.

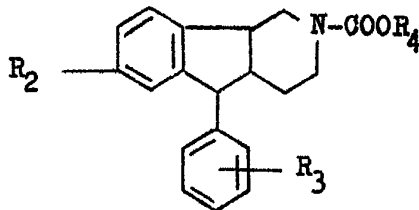
La disociación del radical metilo o bien bencilo de los compuestos de fórmula Ia según el procedimiento de la presente invención se efectúa preferentemente haciendo reaccionar los compuestos de fórmula Ia con un éster de ácido clorofórmico de fórmula general



(II)

20.

en la que R_4 significa un radical alquilo inferior, el radical fenilo o bencilo, a los uretanos de fórmula general



(Ib)



en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado de arriba y estos uretanos se transforman, por hidrólisis ácida o alcalina, en los compuestos de fórmula I.

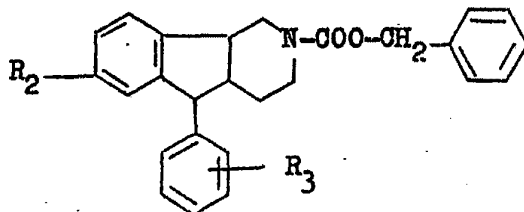
5. La reacción de los compuestos de fórmula Ia con los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula II se efectúa preferentemente en un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo, en un hidrocarburo aromático, tal como benceno anhidro y a temperatura más elevada, por ejemplo, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Para esta reacción representan los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula
- 10.



- en la que R_4^{I} significa un grupo alquilo inferior, unos productos de partida especialmente preferentes. Los uretanos así obtenidos, de fórmula Ib se pueden, o bien purificar según métodos en sí conocidos, o emplearse directamente en la ulterior disociación de los uretanos.
- 15.

- La disociación del grupo -COOR_4 de los uretanos de fórmula Ib se puede efectuar con ayuda de ácidos, por ejemplo, de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o bases, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal como n-butanol, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.
- 20.
- 25.

Los uretanos de fórmula general



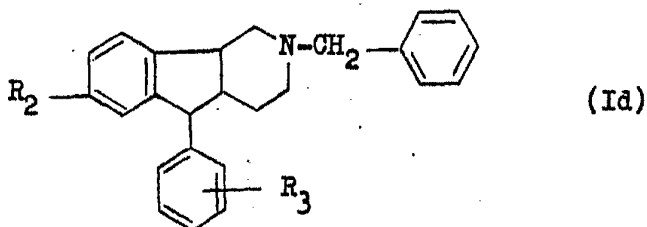
(Ic)



- en la que R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado y que representan un caso especial de los uretanos de fórmula Ib arriba obtenidos, se pueden disociar también mediante hidrogenación catalítica. En esta hidrogenación catalítica se emplean preferentemente catalizadores de paladio, tal como paladio aplicado sobre carbón activo, y se trabaja bajo condiciones benignas, tal como aproximadamente a temperatura ambiente y presión normal.

- Según otra variante del procedimiento se hace reaccionar un compuesto de fórmula Ia con bromo-ciano y las cianamidas formadas se hidrolizan. En esta reacción se puede emplear como disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno. La ulterior hidrólisis de las cianamidas se efectúa, por ejemplo, por calentamiento con ácidos minerales diluidos, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido.

De los compuestos de fórmula general



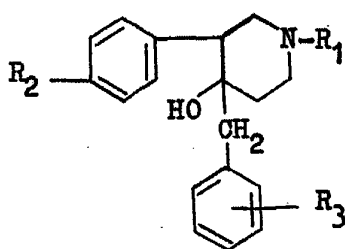
- donde R_2 y R_3 tienen el significado de arriba y que en un caso especial representan los compuestos de fórmula Ia, se puede disociar el radical bencilo también hidrogenolíticamente. La disociación hidrogenolítica del radical bencilo se puede efectuar con catalizadores de paladio en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal como etanol, o en un ácido



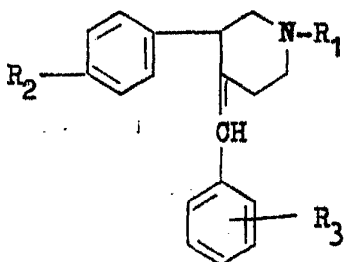
carboxílico inferior, tal como ácido acético.

Los productos de partida de fórmula Ia, necesarios para el procedimiento de la presente invención, se pueden obtener, por ejemplo, ciclizando

5. a) un compuesto de fórmula general

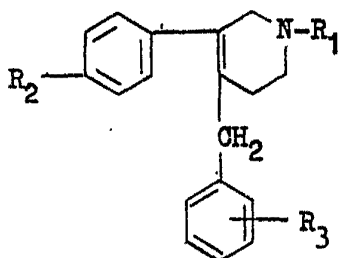


(IIIa)



(IIIb)

6

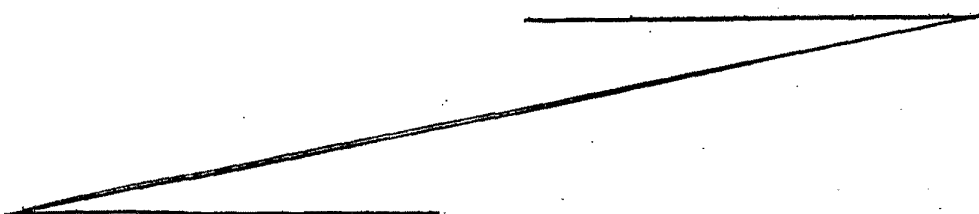


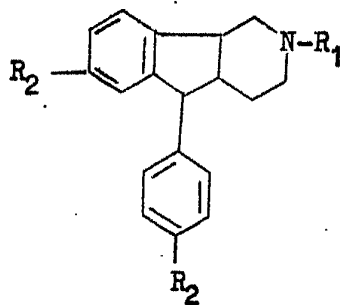
(IIIc)

en las que R₁, R₂ y R₃ tienen el significado de arriba, o una mezcla de los compuestos de fórmulas IIIb y IIIc, con ácido polifosfórico, o

10.

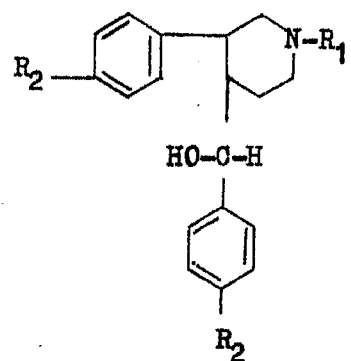
- b) para la obtención de un compuesto de fórmula general





(Ie)

en la que R₁ y R₂ tienen el significado de arriba, ciclizando un compuesto de fórmula general



(IIIId)

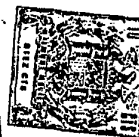
5. en la que R₁ y R₂ tienen el significado de arriba, con ácido polifosfórico.

c) Los compuestos de fórmula Id se pueden obtener también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula general



en la que X significa cloro o bromo, en presencia de un medio de condensación básico.

15. En la ciclización según el procedimiento a) se efectúa la reacción, en caso dado, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en un hidrocarburo cíclico, tal como benceno, tolueno, xileno o tetralina, a temperaturas entre unos 80 y 150° y durante un pe-



riodo de tiempo de 1 a 10 horas.

La ciclización según el procedimiento b) se efectúa análogo al procedimiento a).

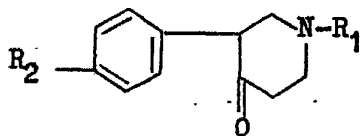
La duración de la reacción es aquí entre 30 minutos y 24 horas.

5. Partiendo de compuestos de (4aRS,5SR,9bSR), o bien (4aRS,5SR,9bRS), se obtienen según el procedimiento de la presente invención los compuestos de (4aRS,5SR,9bSR) o bien (4aRS,5SR,9bRS) de fórmula I, es decir, en este procedimiento se mantiene invariable la configuración en las posiciones 4a, 5 y 9b.

10. Los procedimientos a) y b) suministran mezclas de isómeros, presentándose, en dependencia de los sustituyentes, los compuestos de (4aRS,5SR,9bSR) o (4aRS,5SR,9bRS).
15. Los compuestos de (4aRS,5RS,9bRS) se transponen por calentamiento en medio alcalino, por ejemplo, con hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido potásico al 40 % en butanol, a los compuestos de (4aRS,5SR,9bRS).

20. Así se obtienen, según el procedimiento de la presente invención, cuando se parte de compuestos de (4aRS,5RS,9bRS) y el radical uretano, o bien el radical cianamida, se hidroliza por un prolongado calentamiento con álcalis fuertes, los compuestos de (4aRS,5SR,9bRS) de fórmula I.

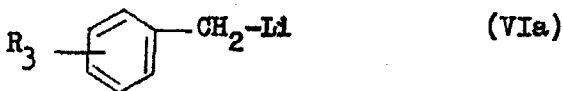
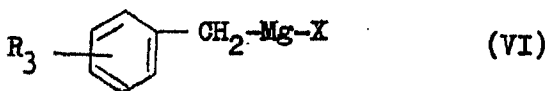
25. Los compuestos de fórmulas IIIa, IIIb, IIIc y IIIId se pueden obtener si
a') para la obtención de un compuesto de fórmula IIIa, un compuesto de fórmula general



(v)



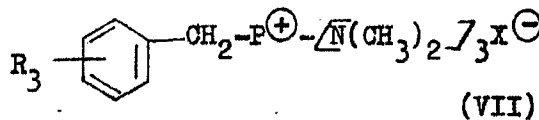
en la que R₁ y R₂ tienen el significado de arriba, se hace reaccionar con un compuesto organometálico de fórmula general



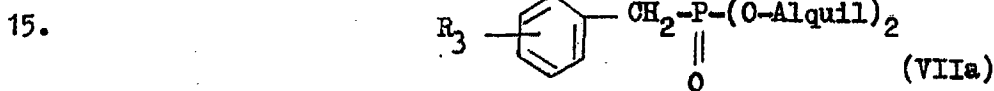
5. en la que R₃ y X tienen el significado arriba indicado, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción y el complejo formado se hidroliza, o

b') para la obtención de un compuesto de fórmula IIIb, un compuesto de fórmula V o bien se hace reaccionar con un

10. haluro de bencil-trisdimetilaminofosfonio de fórmula general



en la que R₃ y X tienen el significado arriba indicado, o bien con un bencil-dialquilfosfonato de fórmula general



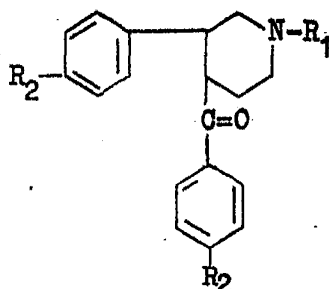
en la que R₃ tiene el significado de arriba, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción y en presencia de un alcoholato de metal alcalino o de una amida de metal alcalino, o

20. c') para la obtención de un compuesto de fórmula IIIb ó IIIc, de un compuesto de fórmula IIIa ó IIId se disocia



agua, o

d') para la obtención de un compuesto de fórmula IIIId, un compuesto de fórmula general



(IIIe)

5. en la que R_2 y R_1 tienen el significado de arriba, se reduce con hidruros de metal complejos.

10. En la reacción de un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI ó VIa según el procedimiento a') se emplea, como disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, éter cíclico o de cadena abierta, tal como dietiléter o tetrahidrofurano, y se trabaja preferentemente a temperaturas entre 20 y 70°. Como compuestos organometálicos de fórmula VI o bien VIa se puede emplear por ejemplo, bromuro de bencilmagnesio o bencililitio.

15. En el procedimiento b') para la obtención de compuestos de fórmula IIIb) se pueden emplear como disolventes inertes bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, o éteres cíclicos o de cadena abierta, tal como tetrahidrofurano, o dialquilo(inferior)carboxilamidas, tal como N,N-dimetilformamida, o sus mezclas. La reacción se desarrolla en presencia de un alcoholato de metal alcalino, tal como, por ejemplo, metilato de sodio o terc.butilato de potasio, o de un amida de metal alcalino, tal como por ejemplo, amida sódica.

25. Como medio disociador de agua en el procedimiento c') se emplea, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido clor-

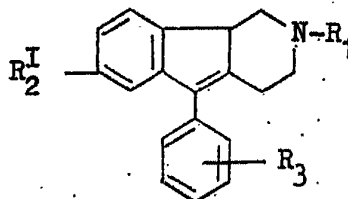


hídrico/ácido acético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido fosfórico, trabajándose preferentemente a temperaturas entre 40 y 120° y dejando desarrollarse la reacción durante 1 a 48 horas.

- 5. En la obtención de los compuestos de fórmula IIIId según el procedimiento d') con hidruros complejos de metal se emplean como agentes de reducción, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, y entrando en consideración como disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, éter cíclico, tal como tetrahidrofurano o dioxano, o borohidruro de sodio, pudiéndose utilizar como disolvente, por ejemplo, alcoholes inferiores o mezclas de alcoholes inferiores con agua, tales como etanol o etanol/agua.
- 10.

- 15. Los compuestos de fórmula V, necesarios como productos de partida, se pueden obtener haciendo reaccionar un éster de ácido atropáico correspondientemente sustituido en el resto fenilo, con un éster de ácido 3-aminopropiónico correspondientemente sustituido en el nitrógeno, el producto de condensación se cicliza mediante tratamiento con un agente de condensación básico y el compuesto así obtenido se hidroliza o descarboxila.
- 20.

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

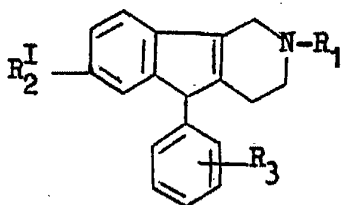


(VIII)



404878¹

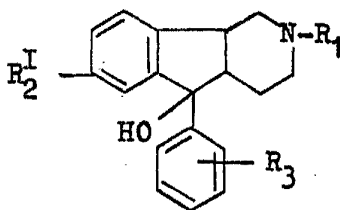
6



(VIIIa)

en las que R_2^I significa hidrógeno, cloro, bromo, fluor o un radical alquilo inferior. R_1 y R_3 tienen el significado de arriba, o sus mezclas o bien los compuestos de fórmula general

5.

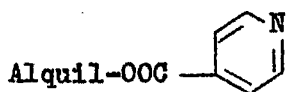


(IX)

en la que R_3 , R_2^I y R_1 tienen el significado de arriba.

Los compuestos de fórmula VIII se pueden obtener haciendo reaccionar éster del ácido isonicotínico de fórmula general

10.

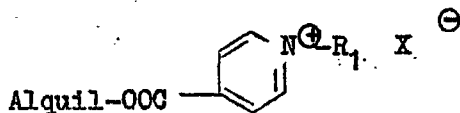


(X)

con compuestos de fórmula general R_1-X (XI)

en la que R_1 y X tienen el significado arriba mencionado, a los 1- R_1 -piridino-haluros de fórmula general

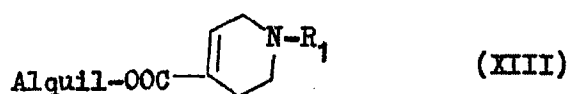
15.



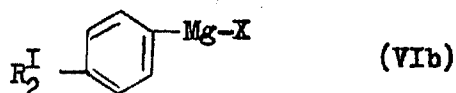
(XII)



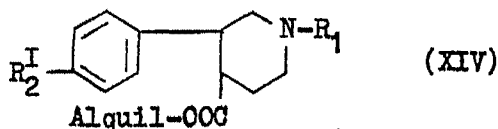
- en la que R_1 y X tienen el significado de arriba, por ejemplo, mediante calentamiento durante varias horas de los componentes en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal como etanol. Mediante reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, se obtienen de los compuestos de fórmula XII los ésteres del ácido tetrahidroisonicotínico de fórmula general



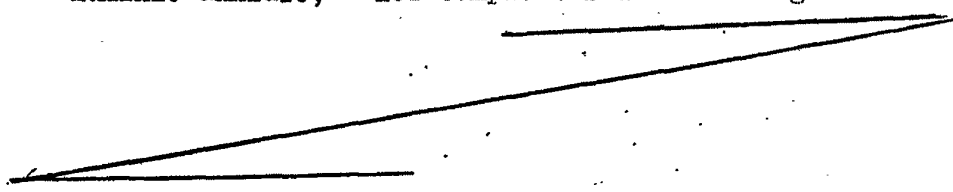
10. donde R_1 tiene el significado de arriba. Estos se hacen reaccionar con el compuesto de magnesio de fórmula general

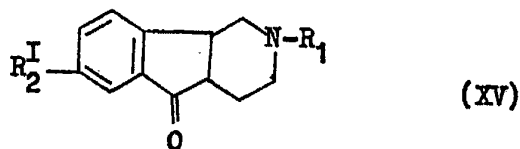


15. en la que R_2^I y X tienen el significado arriba indicado; se obtienen entonces por hidrólisis de los productos formados los compuestos de fórmula general



20. en la que R_1 y R_2^I tienen el significado de arriba. Estos se hacen reaccionar bien directamente por calentamiento con ácido polifosfórico, o por hidrólisis, al ácido carboxílico libre, obtención del cloruro del ácido, por ejemplo mediante cloruro tionílico, y ciclización con ayuda de catalizadores de Friedel-Crafts, tal como, por ejemplo, cloruro de aluminio anhidro, a los compuestos de fórmula general

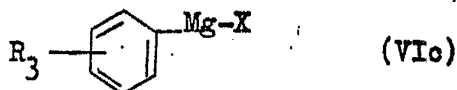




donde R_1 y R_2^I tienen el significado arriba indicado.

Las cetonas de fórmula XV se transforman por reacción con un compuesto organometálico de fórmula general

5.

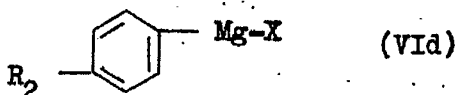


en la que R_3 y X tienen el significado de arriba, y ulterior hidrólisis de los complejos, en los compuestos de fórmula IX. De los compuestos hidroxí de fórmula IX se puede entonces, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos fuertes o haluros de ácido, disociar el agua y obtener así los compuestos de fórmulas VIII y VIIIa o sus mezclas.

10.

Los compuestos de fórmula IIIe necesarios según el procedimiento (d') arriba indicado como productos de partida para la obtención de un compuesto de fórmula IIIId se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII, como mínimo, con 2 moles de un compuesto de Grignard de fórmula general

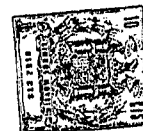
15.



20.

en la que R_2 y X tienen el significado arriba indicado, en un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción y el producto de reacción se hidroliza.

Los radicales alquilo, o bien alcoxi y alquiltio



inferior, simbolizados por R_2 y R_3 , se componen preferentemente de 1 a 4, especialmente de 1 a 2 átomos de carbono.

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

5. Siempre que no se haya descrito la obtención de los compuestos de partida estos serán conocidos o se obtendrán según procedimientos en sí conocidos, o bien análogamente a los aquí descritos o análogo a procedimientos en sí conocidos.
10. Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, farmacológicamente compatibles, poseen, con reducida toxicidad, interesantes propiedades farmacodinámicas y, por lo tanto, se pueden emplear como medicamentos.
Los compuestos tienen un efecto de antagonismo
15. a la serotonina, como puede verse por los resultados del ensayo de la toxicidad de la serotina con cobayas, el ensayo del edema de la pata producido por la serotina con ratas y una influencia sobre la reacción presórica sobre la presión sanguínea producida por la serotina en perros. Las
20. dosis a emplear varían naturalmente según la forma de administración y del estado que se ha de 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 ó 3 dosis divididas o también en forma retardadora. Para los mamíferos más
25. grandes se encuentra la dosis diaria en unos 1 a 30 mg. Para aplicaciones orales contienen las dosis parciales unos 0,3 a 15 mg de los compuestos de fórmula I, además de excipientes sólidos o líquidos diluyentes.
30. Además, los compuestos de fórmula I muestran tam-



- bién un efecto antiflogístico (edema de carragaen y edema traumático en la rata) y por lo tanto su uso está indicado como antiflogístico o como inhibidores de la exudación. Las dosis a administrar varían naturalmente según la clase
5. de la administración y del estado que se ha de tratar. Por lo general se logran sin embargo resultados satisfactorios con una dosis de unos 1 a 30 mg/kg de peso del cuerpo; esta dosis se puede administrar en caso dado en 2 ó 3 dosis divididas o también en forma retardadora. Para los mamíferos
10. más grandes se encuentra la dosis diaria en unos 30 a 100 mg. Para la aplicación oral contienen las dosis parciales unos 10 a 50 mg del compuesto de fórmula Ia junto con excipientes o diluyentes sólidos o líquidos.

- En los ejemplos siguientes, que explican la invención con más detalle, pero que sin embargo no limitan el alcance en forma alguna, se indican las temperaturas en grados centígrados y están sin corregir.
- 15.

Ejemplo 1: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-g]piridina

20. A una solución de 30 g de (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-g]piridina en 300 cc de benceno absoluto se gotea a temperatura ambiente en el plazo de 30 minutos una solución de 43 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 80 cc de benceno absoluto.
25. La mezcla de reacción se calienta entonces durante 3 horas bajo reflujo hasta hervir, se enfría a 20°, se lava con ácido clorhídrico 2-n y con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar la solución bajo presión reducida se seca el residuo a 90° durante 3 horas y se disuelve
30. en 300 cc de alcohol n-butílico, se agregan 120 g de hidró-



- xido potásico y se agita durante 1½ horas a 130°. La mezola de reacción se enfría a 20°, se diluye con 600 cc de tolueno, se lava neutro con agua y se extrae con ácido tartárico 2-n. Los extractos ácidos acuosos se ponen alcalinos, bajo enfriamiento, con carbonato de potasio, después de lo cual se extraen con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre carbonato potásico. Después de evaporar el disolvente bajo presión reducida se disuelve el residuo en 200 cc de metanol, la solución obtenida se pone a un pH de 3 con solución etanólica de hidrógeno clorado, la solución ácida se filtra a través de carbón activo y se concentra por evaporación a unos 50 cc. El hidrocioruro cristalizado del compuesto mencionado en el enunciado se reocrystaliza en etanol. P.f. 292-294°.
10. El hidrocioruro cristalizado del compuesto mencionado en el enunciado se reocrystaliza en etanol. P.f. 292-294°.
15. Análogo a como se ha descrito en el ejemplo 1 se pueden obtener también los siguientes compuestos de fórmula I (ejemplos 2 - 5).

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración	Constantes físico-químicas
2	hidrógeno	metilo	4-metilo	4aRS,5SR,9bSR	P.f. 45 - 46°
3	hidrógeno	cloro	4-cloro	4aRS,5SR,9bSR	P.eb.210°/0,06 Torr
4	hidrógeno	cloro	4-cloro	4aRS,5SR,9bRS	P.eb.175-180°/0,01 Torr
5	hidrógeno	metilo	4-metilo	4aRS,5SR,9bRS	P.f. del hidrogenofumarato 210-213°

20. Ejemplo 6: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina

Una solución de 5 g de (4aRS,5SR,9bSR)-2-bencil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina en



60 cc de etanol se hidrogena en presencia de 0,2 g de paladio al 10 % sobre carbón a temperatura ambiente y presión normal. Después de la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno se filtra la solución y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión más reducida. Del residuo se obtiene la (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina en la forma descrita en el ejemplo 1. P.f. 292-294°.

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

10. La solución de 2 g de hidrocioruro de (4aRS,5SR,9bRS)-2-bencil-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno/1,2-c/piridina en 50 cc de ácido acético glacial se hidrogena con 0,2 g de paladio al 5 % sobre carbón activo a 50° y atmósferas durante 7 horas. A continuación se filtra la mezcla, el filtrado se concentra totalmente por evaporación a presión más reducida y el residuo oleinoso se reparte entre dietiléter y lejía sódica 2-n. Después de lavar el extracto etérico con agua y secar sobre sulfato de magnesio se separa el disolvente totalmente por destilación y el residuo se mezcla con 10 cc de un ácido clorhídrico etanólico 2,1-n. Después de agregar poco éter y enfriar en el baño de hielo cristaliza el compuesto mencionado en el enunciado como hidrocioruro. P.f. 245 - 250°.

15. Ejemplo 8

20. 10 g de (4aRS,5RS,9bRS)-2-etoxicarbonil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina en bruto se hierven bajo reflujo durante 24 horas con una solución de 80 g de hidróxido potásico en 200 cc de butanol. Se trabaja como se ha descrito en el ejemplo 7 y se obtiene el hidro-

25. 30.

404878



cloruro de la (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina del p.f. 287-289° (descomposición)

Ejemplo 9

5. A la solución de 15 g de éster etílico de ácido clorofórmico en 60 cc de benceno se gotean, en el transcurso de $\frac{1}{2}$ hora, a 70-75°, la solución de 12 g de (4aRS,5SR,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 $1\frac{1}{2}$ horas bajo reflujo, se enfría, se separa por filtración algo de hidrocioruro de (4aRS,5SR,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,5SR,9bRS)-2-etoxicarbonil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en bruto, oleaginosa, que queda como residuo, se hierve al 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, después de lo cual cristaliza en hidrocioruro del compuesto mencionado en el enunciado. Este se recrystaliza en isopropanol/éter y funde entonces a 287-289° bajo descomposición.
- 10.
- 15.
- 20.

Los compuestos necesarios como productos de partida se pueden obtener como sigue:

25.

Ejemplo 10: (4aRS,5SR,9bSR)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 3)

A 800 g de ácido polifosfórico calentado previamente a 110° se introducen en el plazo de 15 minutos, en

30.



- porciones, 100 g de 4-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 8 horas a la misma temperatura y después se vierte bajo agitación sobre una mezcla de 3 kg de
5. hielo y 1500 cc de cloruro metilénico. A continuación se neutraliza la mezcla con lejía sódica concentrada, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se sacude aún tres veces, cada una con 1000 cc de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por destilación bajo presión más reducida. El residuo oleaginoso se destila en alto vacío obteniéndose la fracción principal a 195-200 $^{\circ}$ /0,01 Torr como aceite.
- 10.

- La parte obtenida en forma cristalina de acetonitrilo es una mezcla de isómeros del punto de fusión 95 - 110 $^{\circ}$. De ésta se obtiene con ácido fumárico en etanol un fumarato del punto de fusión 224-225 $^{\circ}$ y mediante distribución de esta sal entre dietiléter y lejía sódica 2-n, secado de la fase etérica sobre sulfato de magnesio y eliminación del disolvente, el compuesto mencionado en el enunciado que, recristalizado en n-hexano funde a 112-114 $^{\circ}$.
- 15.
- 20.

Ejemplo 11: (4aRS,5SR,9bRS)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno[1,2-c]piperidina (para el ejemplo 4)

25. Para la obtención del compuesto mencionado en el enunciado se procede como descrito en el ejemplo 10. Después de separar el fumarato se concentra la lejía madre del fumarato totalmente bajo presión más reducida y el residuo se reparte entre dietiléter y lejía sódica 2-n. Después de
30. secar y concentrar la fase etérica se recristaliza el resi-



duo en n-hexano, con lo que se obtiene la (4aRS,5SR,9bRS)-7-cloro-5-p-clorofenil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno/1,2-g/piridina del p.f. 122-125°.

5.

Ejemplo 12: (4aRS,5SR,9bSR)-2,7-dimetil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-p-tolil-2H-indeno/1,2-g/piridina (para el ejemplo 2)

10.

En 280 g de ácido fosfórico previamente calentado a 100° se introducen en el plazo de 5 minutos 35 g de 4-(α -hidroxi-p-metilbencil)-1-metil-3-p-tolilpiperidina. La mezcla de reacción se agita entonces durante 30 minutos a 130° y seguidamente se vierte sobre 200 g de hielo. Se pone entonces alcalino con lejía sódica 5-n y se sacude tres veces con 400 cc de dietiléter. Después de lavar con agua se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se separa por destilación y el residuo oleaginoso se destila en alto vacío. El compuesto mencionado en el enunciado se obtiene a 165-170°/0,1 Torr. El compuesto obtenido en forma cristalina en acetónitrilo tiene un punto de fusión de 106-107°.

15.

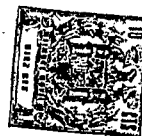
20.

Ejemplo 13: (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2,7-dimetil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina (para el ejemplo 5)

25.

30.

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-g/piridina y 36 g de hidróxido potásico en 90 cc de n-butanol se calienta durante 24 horas en el 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 sobre carbón animal, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra totalmente a presión más 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).

Ejemplo 14: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina
(para el ejemplo 1)

5.

Se procede análogo a como se ha descrito en el ejemplo 12. P.f. 83°.

Ejemplo 15: (4aRS,5SR,9bSR)-2-bencil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina
(para el ejemplo 6)

10.

Se procede análogo a como se ha descrito en el ejemplo 12. P.f. 245-247°.

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

15.

10 g de (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina (obtención véase el ejemplo 22, 23 ó 24) se hierven bajo reflujo con una solución de 80 g de hidróxido potásico en 200 cc de butanol durante 24 horas. Se trabaja como descrito en el ejemplo 13 y se obtiene el hidrocloreuro de (4aRS,5SR,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina. P.f. después de cristalizar en isopropanol 299-300° (descomposición).

20.

Ejemplo 17: (4aRS,5SR,9bSR)-2-bencil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina
(para el ejemplo 7)

25.

A una suspensión de 5,6 g de (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/piridina y 4,3 g de carbonato de sodio en 40 cc de dimetilformamida

30.



- se gotea a temperatura ambiente una solución de 4,2 g de bromuro de bencilo en 20 cc de dimetilformamida. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 90 minutos en el baño de aceite a 130°, después se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre 200 cc de solución de sal común. La fase acuosa se sacude tres veces, cada una con 100 cc de dietiléter. El extracto etérico se seca sobre sulfato de magnesio, se purifica con carbón animal y a presión reducida se concentra completamente. El residuo se transforma como descrito en el ejemplo 13 en el hidrocioruro del compuesto del enunciado. P.f. 245-250°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 18: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 8)

15. 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 70-75° 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-hexahidro-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en bruto, oleaginosa, que queda se sigue elaborando en bruto.
- 20.
- 25.

Ejemplo 19: 4-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina (para el ejemplo 10 y 11)

- a) 73 g de magnesio se recubren con tetrahidrofurano absoluto y se inyecta con algunos cristales de yodo.
- 30.



- Después se gotea una solución de 574 g de p-cloro-bromoben-
ceno en 1200 cc de tetrahidrofurano absoluto tan rapidamen-
te de manera que la reacción se mantenga en marcha. La mez-
cla de reacción se calienta aún durante 1½ horas bajo re-
flujo y la solución de Grignard formada se mezcla a tempe-
ratura de reflujo con una solución de 169 g de éster etíli-
co de ácido 1,2,3,6-tetrahidro-1-metilisonicotínico en 500
cc de tetrahidrofurano absoluto. Después se calienta la
mezcla de reacción aún durante 1 1/4 horas bajo reflujo,
se enfría entonces a 10º y bajo agitación se introduce en
una mezcla de 420 g de cloruro amónico, 1000 cc de agua,
1000 g de hielo y 1000 cc de cloruro metilénico. La fase
orgánica se separa y la fase acuosa se sacude aún tres ve-
ces con 500 cc de cloruro de metileno. Las fases orgánicas
reunidas se lavan con agua, se seca sobre sulfato de magne-
sio y el disolvente se separa por destilación a presión
más reducida. El residuo oleaginoso se destila en alto vacío
con lo que se obtiene la 4-p-clorobenzoil-3-p-clorofenil-1-
metilpiperidina a 220-230º/0,06 Torr. El compuesto obtenido
en forma cristalina de cloruro de metileno/pentano tiene
un punto de fusión de 118-120º.
- b) A una solución de 104 g de 4-p-clorobenzoil-
3-p-clorofenil-1-metilpiperidina en 700 cc de etanol se go-
tea en el plazo de 30 minutos una solución de 22 g de boro-
hidruro de sodio y 3,5 g de sosa cáustica en 70 cc de agua
de manera que la temperatura interior no sobrepase los 40º.
La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 40º y du-
rante 3 horas a 70º y después de gotear 100 cc de metanol
se mantiene aún durante 30 minutos a 70º. A continuación
se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida.



- hasta sequedad y el residuo se reparte entre 1000 cc de agua y 1000 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se sacude aún dos veces con 500 cc de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo oleaginoso, la 4-(p-cloro- α -hidroxibencil)-3-p-clorofenil-1-metilpiperidina en bruto se hace cristalizar en acetona. P.f. 140 - 142°.
- 5.
10. Análogo a como se ha descrito en el ejemplo 19 se puede obtener también el siguiente compuesto (ejemplo 20).

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	Constante físico-química	Para el ejemplo
20	metilo	metilo	4-metilo	P.f. 120-123°	12

Ejemplo 21: (4aRS,5RS,9bRS)-7metil-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina
(para el ejemplo 13)

15. La solución de 11,8 g de 7-metil-1,3,4,9b-tetrahidro-2-metil-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 a atmósferas en el plazo de 36 horas. La mezcla de reacción se separa del catalizador y el filtrado se concentra totalmente bajo presión reducida. El residuo se recoge en 100 cc de agua, se pone alcalino bajo enfriamiento, 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 secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa totalmente por destilación. El residuo oleaginoso se disuelve en 40 cc de etanol y
- 20.
- 25.



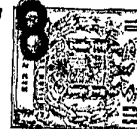
se mezcla con la cantidad calculada de ácido clorhídrico etanólico con lo que se obtiene el compuesto, mencionado en el enunciado, como hidrocioruro. P.f. 250-260° (descomposición).

5. Ejemplo 22: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/ piridina
(para el ejemplo 18)

10. 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 de sobrepresión. Después se separa por filtración del catalizador, la solución se evapora en vacío, el residuo se reparte entre lejía sódica diluida y cloruro de metileno, se seca la solución cloruro metilénica sobre sulfato de magnesio y se evapora. La base residual se disuelve en isopropanol y se mezcla con hidrógeno clorado etérico con lo que cristaliza el hidrocioruro de la (4aRS, 5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/ piridina. P.f. después de recrystalizar en isopropanol 270 - 272 (descomposición).
- 15.
- 20.

- Ejemplo 23: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno/1,2-c/ piridina
(para el ejemplo 18)

25. 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 málico en 100 cc de metanol se calienta 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/1,2-c/ piridina. Este funde después de cristalizar en
- 30.



metanol a 163-165° (descomposición).

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. Cuando se ha recogido la cantidad de hidrógeno calculada (después de unas 24 horas) se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 18. Se obtiene el hidrocioruro 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° (descomposición).

Ejemplo 24: (4aRS,5RS,9bRS)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina
(para el ejemplo 18)

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 amoníaco líquido se introducen durante 1 hora 3,6 g de sodio en pequeñas porciones, manteniéndose la temperatura a unos -35°. Se sigue agitando aún durante 3 horas sin ulterior enfriamiento, se introduce hielo, se separa la capa etérica, se la lava con solución de cloruro de sodio y se evapora, después de secar sobre sulfato de magnesio. El aceite que queda es una mezcla de isómeros del compuesto de (4aRS,5RS,9bRS) y de (4aRS,5SR,9bRS) predominando el primero de ellos. Se disuelve en isopropanol y con hidrógeno clorado etérico se transforma en el hidrocioruro. Después de recristalizar en isopropanol se obtiene el hidrocioruro puro de la (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° (descomposición).

30. Ejemplo 25: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-me-



til-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 1)

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

5. Se recubren 15,6 g de magnesio con 120 cc de éter absoluto, se agrega un cristal de yodo y unos 5 cc de una solución de 81,4 g de bromuro de bencilo en 400 cc de éster absoluto y se calienta hasta iniciarse la reacción. Se gotea entonces el resto de la solución de bromuro de bencilo tan rápidamente que la solución hierva continuamente y se calienta a continuación durante 4 horas bajo reflujo. A esta solución de bromuro de magnesio bencilico se gotea a 102° bajo buena agitación, en el plazo de 3 horas, una solución de 61,6 g de 1-metil-3-fenil-piperidona-4 en 300 cc de éter absoluto, se agita aún durante 3 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces bajo agitación en una solución de 240 g de cloruro amónico en 1600 cc de agua de hielo, todo ello se filtra a través de tierra de diatomeas, se separa la fase orgánica y la solución acuosa se sacude nuevamente con éter. Las soluciones etéricas reunidas se lavan con agua, se secan sobre carbonato potásico y se evapora bajo presión reducida. Del residuo cristaliza en hexano el 4-bencil-1-metil-3-fenil-piperidinol-4 P.f. 102-104°.

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

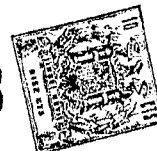
30. Una mezcla de 200 g de ácido polifosfórico y 200 cc de xileno se calienta previamente a 130° y en el plazo de 30 minutos se mezcla bajo fuerte agitación con una solución de 19 g de 4-bencil-1-metil-3-fenil-piperidinol-4 en



- 40 cc de xileno. La mezcla de reacción se agita durante 10 horas a 130°, se enfría a 90° y se vierte sobre 600 cc de agua de hielo. La fase orgánica se separa, la parte acuosa se lava una vez con éter y se satura con carbonato potásico.
5. La suspensión acuosa básica se extrae con cloruro de metileno, el extracto se lava con agua y se seca sobre carbonato potásico, después de lo cual se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se destila en alto vacío con lo que se obtiene a 150-155°/0,3 Torr la (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina en forma de aceite. P.f. 82-83° (en hexaño).
10. Ejemplo 26: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 1)
15. a) 4-benciliden-1-metil-3-fenil-piperidina
Este compuesto se puede obtener de dos maneras:
α) A una solución de 16,2 g de tris-dietilamina de ácido fosforoso en 40 cc de N,N-dimetilformamida se gotea a 0-5° una solución de 17,0 g de bromuro de bencilo en 40 cc de N,N-dimetilformamida. Se retira el enfriamiento, la temperatura se deja subir por reacción exotérmica bajo agitación a 40-50°, se agita aún durante 30 minutos a 50° y se agregan otros 20 cc de N,N-dimetilformamida. A 0-5° se mezcla la mezcla de reacción en porciones con 5,8 g de metilato de sodio, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se enfría de nuevo a 0°. A esta temperatura se agregan en el plazo de 15 minutos 18 g de 1-metil-3-fenil-piperidina-4, se agita entonces durante 2½ horas a 20-25° y después durante 4 horas a 80° y se deja reposar durante 10-15 horas a temperatura ambiente. La suspensión oscura se vierte en-
- 20.
- 25.
- 30.



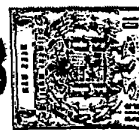
- tonces en una solución de 38 g de cloruro amónico en 500 cc de agua de hielo y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión más reducida. El residuo
5. se destila en alto vacío con lo que se obtiene la 4-benciliden-1-metil-3-fenil-piperidina a 165-171°/0,03 Torr (P.f. del hidrocioruro: 211-212° en acetona), además de poca 4-bencil-1-metil-3-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, como aceite.
10. β) La solución de 11,4 g de fosfonato de bencil-dietilo en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto se gotea bajo atmósfera de nitrógeno a una suspensión de 1,95 g de amida de sodio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, a 20-30° se mezcla
15. en el plazo de 30 minutos con una solución de 9,5 g de 1-metil-3-fenil-piperidona-4 en 20 cc de tetrahidrofurano absoluto y se calienta durante 48 horas bajo reflujo hasta hervir. Después de enfriar se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida, el residuo se reparte en
20. 200 cc de ácido clorhídrico 2-n y 200 cc de éter y la fase orgánica se separa. La solución acuosa se pone alcalina con lejía sódica al 40 % y se extrae 5 veces con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. La 4-benciliden-1-metil-3-fenil-piperidina se aísla, igual que bajo
25. α), por destilación.
- b) 4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina
30. 20 g de 4-benciliden-1-metil-3-fenil-piperidina se introducen a 20-30° en 200 cc de ácido polifosfórico y



la mezcla de reacción se calienta en el plazo de 2 horas a 130°. Se agita aún durante 2 horas a esta temperatura, se enfría a 90° y se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 12.

5. Ejemplo 27: (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina (para el ejemplo 1)
- a) 4-bencil-1-metil-5-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina
20 g de 4-bencil-1-metil-3-fenil-piperidinol-4
10. (obtención: véase ejemplo 18 bajo a) y 160 cc de ácido sulfúrico al 75 % se agitan durante 20 horas a 60°. Después de enfriar se diluye la solución de reacción con 500 cc de agua, se pone alcalino con lejía sódica al 40 % y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua,
15. se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 25 cc de etanol absoluto, se ajusta con solución clorhídrica etanólica a un pH de 3 y se deja cristalizar a temperatura ambiente. Mediante cristalización fraccionada se separa primeramente algo de
20. hidrocioruro de 4-benciliden-1-metil-3-fenil-piperidina del p.f. 211-212° y se obtiene entonces el hidrocioruro de la 4-bencil-1-metil-3-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina del p.f. 178-179°.
- b) (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina
25. 20 g de 4-bencil-1-metil-3-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina se tratan igual como descrito en el ejemplo 59 bajo b) con 200 g de ácido polifosfórico, obteniéndose después de la destilación la (4aRS,5SR,9bSR)-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5-fenil-2H-indeno[1,2-c]piridina.
- 30.

404878



ejemplo 28: 4-(~~o~~ -hidroxibencil)-1-metil-3-fenil-
piperidina (para el ejemplo 14)

Se procede análogo a como se ha des-
crito en el ejemplo 19. P.f. 153 - 157º.

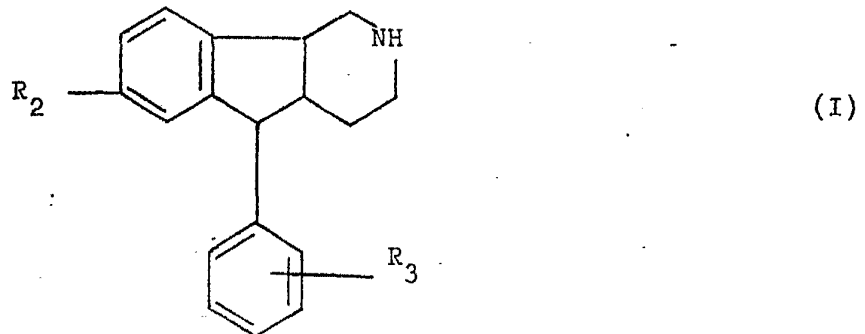
5 Ejemplo 29: 1-bencil-4-(~~o~~ -hidroxibencil)-3-fenil-
piperidina (para el ejemplo 15)

Se procede análogo a como se ha des-
crito en el ejemplo 19. P.f. 84-87º.

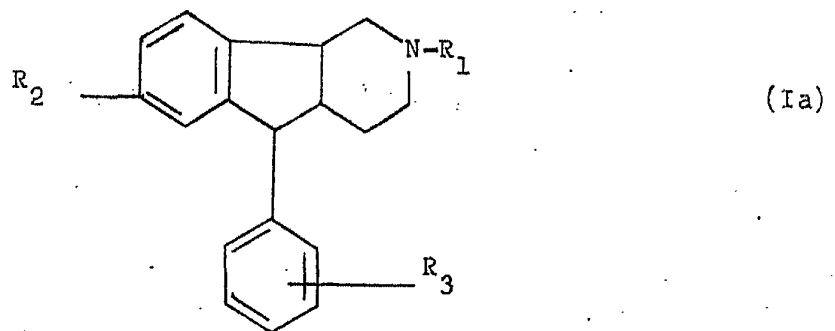
N O T A .-

10 Descrita suficientemente la natura-
leza del invento, así como la manera de realizarlo en
la práctica, debe hacerse constar que las disposicio-
nes anteriormente indicadas, son susceptibles de modi-
15 ficaciones de detalle en cuanto no alteren su princi-
pio fundamental. También se hace constar que el invento
corresponde a tres solicitudes de patentes, presentadas
en Suiza, bajo los números y fechas siguientes: 6911/
69, de 6 de Mayo de 1.969, 9145/69, de 16 de junio de
1.969 y 18422/69, de fecha 11 de diciembre de 1.969,
20 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden
los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
constituye la esencia del referido invento, y por lo
que se solicita Patente de Invención por 20 años en
España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 5-
25 FENIL-1,3,4,4a,5,9b-HEXAHIDRO-2H-INDENO [1,2-c]PIRI-
DINAS; caracterizándose por lo siguiente:

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



10 en la que o bien R_2 y R_3 significan hidrógeno o R_2 significa cloro, bromo, flúor o un radical alquilo inferior y R_3 significa hidrógeno, cloro, bromo, fluor o un radical alquilo, alquiltio o alcoxi inferior o trifluormetilo, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque de un compuesto de fórmula general



25 en la que R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado y R_1 significa el radical metilo o bencilo, se disocia el radical metilo o bien bencilo y, en caso deseado, las mezclas de los compuestos en los que los átomos de hidrógeno 4a/5 son trans y los átomos de hidrógeno 4a/9b son trans, y en los que los átomos de

30

Dej

