

409196



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 100-3067/II. 3700/RR/KS.

fc-21-7-75

Int. Cl.:

C07D/AG1K

409196

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de sales de adición de ácido de derivados de indenopiridina.

=====

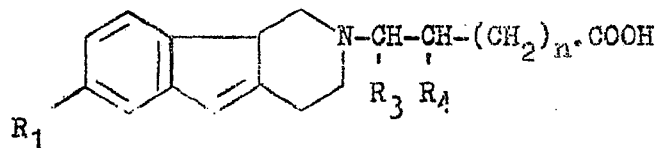
*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

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

409196

- 2 -

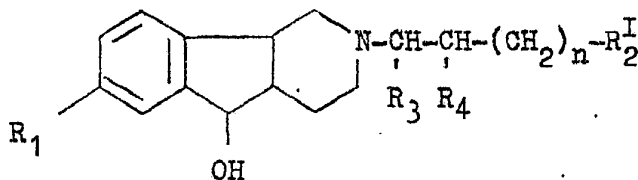


Ia

en donde  $R_1$  significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, flúor, bromo o cloro,  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno o un radical alquilo inferior, y  $n$  significa 0 a 3.

Las sales de adición de ácido de los nuevos derivados de indenopiridina de fórmula Ia se obtienen de acuerdo con la invención, separando agua de un compuesto de fórmula IIa

5.



IIa

en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_2^I$  significa el radical ciano, un radical  $\text{COOR}_5^I$ , en donde  $R_5^I$  significa un radical alquilo inferior, o un radical  $\text{CO-N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$ , en donde  $R_5$  y  $R_6$  significan, independientemente, hidrógeno o un radical alquilo inferior, o  $R_5$  y  $R_6$  junto con el átomo de nitrógeno forman un sistema de anillo heterocíclico con un total de 5 a 7 miembros en el anillo, mediante tratamiento con un ácido fuerte o el cloruro, bromuro o yoduro de un ácido fuerte, e hidrolizando simultáneamente o a continuación el sustituyente  $R_2^I$  al radical carboxilo, para producir una sal de adición de un compuesto de fórmula Ia.

10.

15.

20.

Los compuestos de fórmula Ia son estables en la forma de sus sales de adición de ácido. Sin embargo, en forma de bases libres se produce una transposición con un desplazamiento del doble enlace de la posición 4a,5 a la posición 4a,9b. Por lo tanto, se prefiere efectuar la separación de agua con



ácidos fuertes que proporcionan sales cristalinas con los compuestos de fórmula Ia, o con cloruros, bromuros o yoduros de ácidos fuertes, cuyos productos de reacción formados durante la separación de agua proporcionan sales cristalinas con los compuestos de fórmula Ia.

5.

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

10.

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

15.

20.

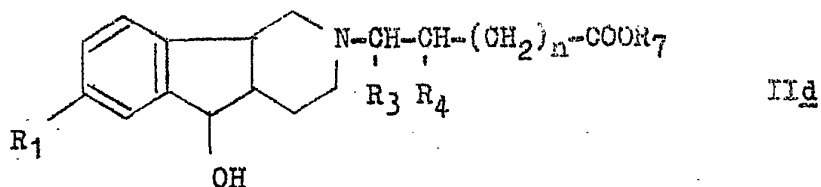
25.

Durante la separación de agua el sustituyente en el átomo de nitrógeno puede permanecer inalterado o puede igualmente participar en una reacción, dependiendo de las condiciones de reacción seleccionadas. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia pueden obtenerse no sólo a partir de los compuestos

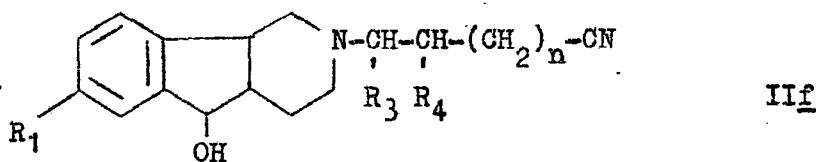
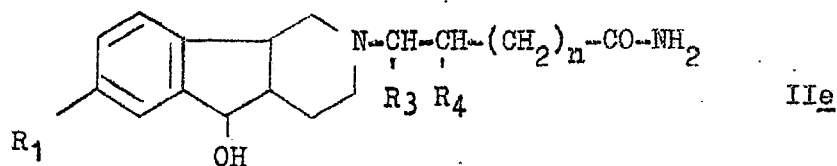
30.

409196

- 4 -

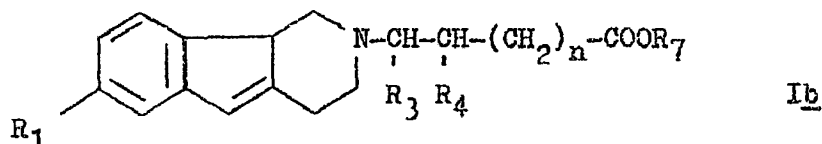
de fórmula II<sub>d</sub>,

en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_7$  significa un radical alquilo inferior, sino también a partir de los compuestos de fórmulas II<sub>e</sub> y II<sub>f</sub>,



5. en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados.

Quando se desea obtener compuestos de fórmula I<sub>b</sub>



en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, y  $R_7$  significa un radical alquilo inferior, como productos intermedios, entonces la separación de agua se efectúa con ácidos fuertes o cloruros, bromuros o yoduros de ácidos fuertes, de preferencia en ausencia de agua, por ejemplo en el alcohol anhidro correspondiente. En este caso, cualquier

10.



grupo amida o ciano que se halle presente puede hidrolizarse primero al radical carboxilo y esterificarse a continuación. Sin embargo, la esterificación del radical amida, ciano o carboxilo también puede efectuarse simultáneamente con la separación de agua.

5.

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

10.

Un compuesto hidroxilo de fórmula II<sub>a</sub> se calienta hasta ebullición al reflujo durante aproximadamente media hora con un ácido fuerte o el cloruro, bromuro o yoduro de un ácido fuerte. La sal de adición de ácido resultante del compuesto de fórmula I<sub>a</sub> generalmente se separa ya como precipitado cristalino durante el calentamiento o al enfriar la mezcla de la reacción. En caso de no resultar un precipitado, se evapora

15.

la solución de la reacción hasta que empiece la cristalización o hasta sequedad. El producto bruto puede purificarse en la forma usual.

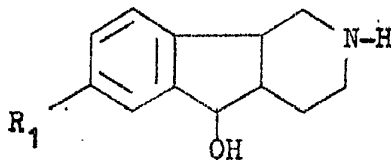
20.

Los radicales alquilo inferiores representados por los símbolos R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> contienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente significan el radical metilo. Los radicales alquilo representados por los símbolos R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> contienen preferentemente de 1 a 6, especialmente de 1 a 3 átomos de carbono.

25.

Los materiales iniciales de fórmula II son nuevos y pueden obtenerse

a') reaccionando un compuesto de fórmula III,



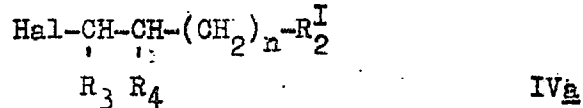
III

409196

- 6 -



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



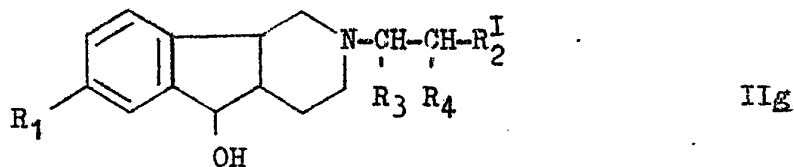
en donde  $R_2^{\text{I}}$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, y Hal significa cloro, bromo o yodo, en presencia de un agente de condensación básico, o

5.

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



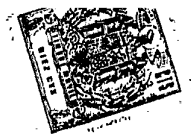
en donde  $R_2^{\text{I}}$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, para producir compuestos de fórmula IIg,



10. en donde  $R_1$ ,  $R_2^{\text{I}}$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados.

15.

El procedimiento a') puede efectuarse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula III en presencia de un agente de condensación básico y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo una amida de ácido dialquil(inferior)-carboxílico tal como dimetilformamida, a una temperatura elevada, por ejemplo 130°C, con un compuesto de fórmula IVa, quedando finalizada la reacción después de aprox. 2 horas. Como agente de condensación básic

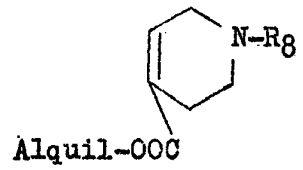


5. co puede usarse, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o de potasio, o un exceso de un equivalente del compuesto de fórmula III. El producto de la reacción puede purificarse de acuerdo con métodos conocidos o puede seguirse elaborando como tal sin mayor purificación.

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

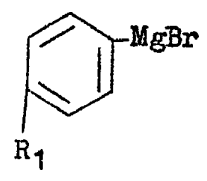
15. Algunos de los materiales iniciales requeridos para la producción de los compuestos de fórmula II son conocidos; éstos pueden producirse como sigue:

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



VI

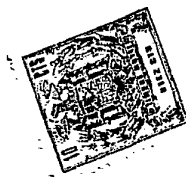
en donde R<sub>8</sub> significa el radical metilo o bencilo, con un compuesto de magnesio de fórmula VII,



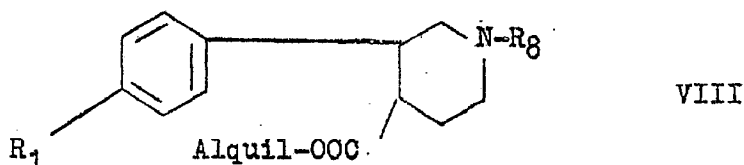
VII

409196

- 8 -

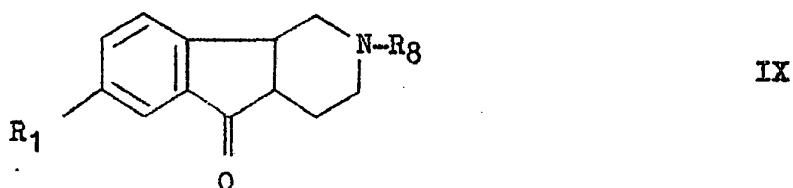


en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado; la hidrólisis de los productos resultantes proporciona compuestos de fórmula VIII,



en donde  $R_1$  y  $R_8$  tienen los significados arriba indicados.

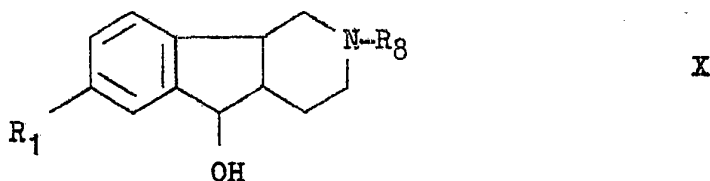
5. Estos se convierten en compuestos de fórmula IX,



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

10.

Los compuestos de fórmula X,



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

15.

Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse protegiendo el radical OH en un compuesto de fórmula X mediante



5. conversión en un éster o éter capaz de ser disociado con facilidad, convirtiéndose a continuación el compuesto resultante en el uretano correspondiente mediante reacción con un éster del ácido clorofórmico, y sometiendo el radical uretano a la hidrólisis alcalina, con lo cual la separación del radical protector tiene lugar simultáneamente, o se efectúa a continuación.
10. Las sales de adición de los compuestos de fórmula  $I_a$  farmacológicamente toleradas, poseen propiedades farmacodinámicas interesantes mientras que su toxicidad es baja y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos.
15. Los compuestos exhiben un efecto antiflogístico, como lo indican los ensayos con animales (edema traumático en ratas). Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en los animales de ensayo con dosis entre aprox. 3 y 30 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria indicada es entre aprox. 5 y 30 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen entre aprox. 2 y 15 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos
20. de fórmula  $I_a$  aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.
25. Los compuestos poseen además propiedades protectoras de úlceras, como lo indican los resultados obtenidos en el ensayo de la úlcera de fenilbutazona en ratas. Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en los animales de ensayo con dosis entre 5 y 20 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria indicada es entre aprox. 10 y 50 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen entre aprox. 3 y 25 mg de las sales de adición de
30. ácido de los compuestos de fórmula  $I_a$  aparte de materiales de

409196

- 10 -



soporte sólidos o líquidos.

5. Los compuestos exhiben adicionalmente un efecto hipotensivo como lo indican los ensayos de la circulación sanguínea con perros narcotizados. Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con dosis entre 0,5 y 10 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es entre aprox. 3 y 10 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen entre aprox. 1 y 25 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula Ia aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.
10. Además, los compuestos exhiben un efecto anorexigénico como lo indican los ensayos de consumo de alimentos en ratas. Generalmente se obtienen resultados satisfactorios en animales de ensayo con dosis entre 3 y 30 mg/kg de peso del cuerpo. Para los mamíferos más grandes la dosificación diaria es entre aprox. 10 y 50 mg. Para aplicación oral las dosis parciales contienen de aprox. 3 a 25 mg de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula Ia aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.
15. Deberá tenerse presente que las dosis precisas dependen de la actividad de un compuesto particular, del modo de aplicación y de la condición particular que se ha de tratar. Sin embargo, deberá notarse que las dosis diarias generalmente se aplican en porciones divididas 2 a 3 veces por día o en forma de preparación de acción prolongada.
20. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula Ia, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismas como medicamentos o en la forma de preparaciones medicinales apropiadas con los adyuvantes usuales, farmacológicamente inertes.
- 25.
- 30.



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

5.

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

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

10.

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

15.

20.

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

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

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

25.

10 cc de cloruro de tionilo se añaden por gotas a una solución de 17,9 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-

409196

- 12 -



- indeno/1,2-c/piridin-propionamida en 350 cc de cloroformo. La mezcla se hierve al reflujo durante 30 minutos, con lo cual se disuelve la resina obtenida inicialmente, la solución se concentra mediante evaporación en vacío y el residuo se hierve con 150 cc de isopropanol. Después de enfriar, el compuesto del título se separa mediante filtración y se recristaliza 2 veces de metanol. P.F. 224-226° (descomp.).
5. EJEMPLO 4: Clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno-  
1,2-c/piridin-propionitrilo.
10. 10 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno-  
1,2-c/piridin-propionitrilo se hierven al reflujo durante 15 minutos con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se concentra mediante evaporación en vacío, el residuo se evapora nuevamente con etanol y el residuo se recristaliza 2 veces de etanol. El compuesto del título tiene un P.F. de 297-300° (descomp.).
15. EJEMPLO 5: Clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-N-metil-2(2H)-  
indeno/1,2-c/piridin-propionamida.
20. 12 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-N-metil-2(2H)-  
indeno/1,2-c/piridin-propionamida se hierven al reflujo durante 15 minutos con 120 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La mezcla se enfría, se alcaliniza con carbonato de sodio sólido y se sacude varias veces con acetato de etilo. Los extractos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran mediante evaporación. El residuo se disuelve en acetona y la solución se acidifica con cloruro de hidrógeno en éter, con lo cual cristaliza el compuesto del título después de algún tiempo. Después de recristalizar de acetona el compuesto tiene un P.F. de 186-188° (descomp.).
25. de 186-188° (descomp.).
- 30.



EJEMPLO 6: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico.

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

10. Los compuestos siguientes de fórmula I pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6 (Ejemplos 7 a 15):

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

Para la elaboración posterior de la mezcla de la reacción en los Ejemplos 14 y 15, la solución resultante se evapora

409196

- 14 -



ra hasta sequedad y el residuo se recristaliza.

EJEMPLO 16: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico.

5. El compuesto del título puede obtenerse hirviendo 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionitrilo o clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionitrilo (producción véase el Ejemplo 4) con ácido clorhídrico 2 normal durante 2 horas y media y trabajando la mezcla de la reacción en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6. El clorhidrato tiene un P.F. de 285-287° (descomp).

10. Los compuestos siguientes de fórmula Ia pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, usando los 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-nitrilos correspondientes como materiales iniciales (Ejemplos 15. 17 a 19):

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Constantes físico-químicas
17	H	H	H	1	P.F. del clorhidrato 255-258° (descomp.)
18	H	metilo	H	0	P.F. del clorhidrato 190-192° (descomp.)
19	H	H	metilo	0	P.F. del clorhidrato 225-227° (descomp.)

EJEMPLO 20: Clorhidrato del ácido 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico.

20. El compuesto del título puede obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 16, usando 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propionamida o clorhidrato de 1,3,4,9b-tetrahidro-2(2H)-indeno[1,2-c]piri-



din-propionamida como material inicial. El clorhidrato tiene un P.F. de 285-287° (descomp.).

Los compuestos requeridos como materiales iniciales pueden obtenerse como sigue:

5. EJEMPLO 21: Ester metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico. (para los Ejemplos 1 y 6)

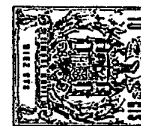
10. 40 g de 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol, 36 g de éster metílico del ácido acrílico y 400 cc de metanol se hierven al reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentra luego mediante evaporación en vacío, el residuo se disuelve en éter y la solución se sacude 3 veces con una solución de carbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la fase de éter se concentra mediante evaporación.
15. El residuo resultante es el éster metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-propiónico bruto en forma de un aceite de color pardo. Este es suficientemente puro para la elaboración posterior.

20. Los compuestos siguientes de fórmula IIa pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 21 (Ejemplos 22 a 32):

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> <sup>I</sup>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
22	H	CO.NH.CH <sub>3</sub>	H	H	0	P.F. 127-129° (descomp.)	5
23	H	CN	H	H	0	P.F. 84-86° (descomp.)	4 y 16
24	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	2
25	H	CO.NH <sub>2</sub>	H	H	0	P.F. 146-148° (descomp.)	3 y 20

409196

- 16 -



Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> <sup>I</sup>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
26	Cl	COO.CH <sub>3</sub>	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	8
27	CH <sub>3</sub>	COO.CH <sub>3</sub>	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	9
28	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COO.CH <sub>3</sub>	H	H	0	Elaboración posterior sin purificación	10
29	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	Elaboración posterior sin purificación	14
30	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	Elaboración posterior sin purificación	15
31	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	0	Elaboración posterior sin purificación	18
32	H	CN	H	CH <sub>3</sub>	0	Elaboración posterior sin purificación	19

**EJEMPLO 33:** Ester metílico del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno[1,2-c]piridin-caproico  
(para el Ejemplo 7)

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



co del ácido 1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5-hidroxi-2(2H)-indeno- $\underline{1,2-c}$ piridin-caproico tiene un P.F. de 84-86°.

Los compuestos siguientes de fórmula IIa pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 33 (Ejemplos 34 a 37):

5.

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> <sup>I</sup>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
34	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	Elaboración posterior sin purificación	13
35	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	Elaboración posterior sin purificación	11
36	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	Elaboración posterior sin purificación	12
37	H	CN	H	H	1	Elaboración posterior sin purificación	17

**EJEMPLO 38:** 7-Cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5(2H)-indeno $\underline{1,2-c}$ piridinol (para el Ejemplo 26)

23,5 g de anhídrido acético se añaden por gotas a una solución de 40 g de 7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-5(2H)-indeno $\underline{1,2-c}$ piridinol en 200 cc de piridina, y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se concentra luego mediante evaporación en vacío, el residuo se recoge en agua y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución se concentra mediante evaporación y la 5-acetoxi-7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2-metil-2H-indeno $\underline{1,2-c}$ piridina resinosa, bruta resultante se disuelve en 300 cc de benceno. A esta solución se le añaden 70 g de éster etílico del ácido

10.

15.

409196



- clorofórmico con agitación, la solución se hierve a continuación al reflujo durante 3 horas, se separa una pequeña cantidad de precipitado mediante filtración, el filtrado se sacude primero con agua, luego con ácido clorhídrico normal y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio, la capa de benceno se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación. La 5-acetoxi-2-etoxicarbonil-7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina resultante es un aceite viscoso, que cristaliza lentamente al reposar.
- 5.
10. 35 g de 5-acetoxi-2-etoxicarbonil-7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-2H-indeno[1,2-c]piridina se hierven al reflujo durante 9 horas con una solución de 35 g de hidróxido de potasio en 350 cc de butanol. Después de enfriar, la mezcla se vierte sobre 500 cc de una solución saturada de cloruro de sodio y se sacude 3 veces con cloroformo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y el 7-cloro-1,3,4,4a,5,9b-hexahidro-5(2H)-indeno[1,2-c]piridinol resultante se recrystaliza de isopropanol. P.F. 197-199°.
- 15.
20. Los compuestos siguientes de fórmula III pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 38 (Ejemplos 39 y 40):

Ej.	R <sub>1</sub>	Constantes físico-químicas	para Ejemplo
39	metilo	P.F. 168-170°	27
40	etilo	P.F. (isómero A) 128-130°	

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,



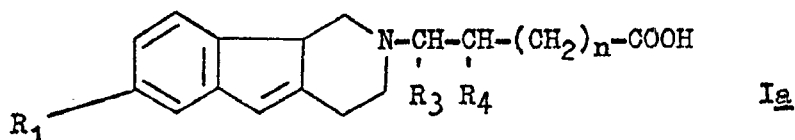
asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que

5. el invento corresponde a cuatro Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con fechas y bajo los números siguientes:

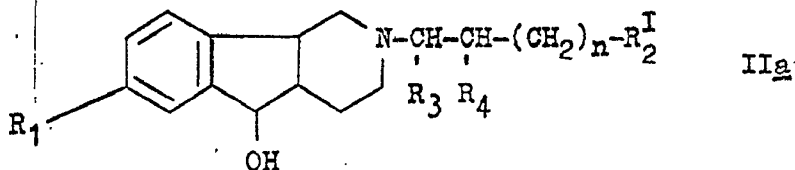
7 de mayo de 1969, nº 6967/69; 11 de diciembre de 1969, nº 18424/69; 5 de febrero de 1970, nº 1651/70, y 15 de abril de 1970, nº 5666/70, acogiéndose por lo tanto a los beneficios

10. que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE ADICION DE ACIDO DE DERIVADOS DE INDENOPIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de sales de adición de ácido de derivados de indenopiridina, de fórmula Ia,



20. en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, flúor, bromo o cloro, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> significan hidrógeno o un radical alquilo inferior, y n significa 0 a 3, caracterizado porque se separa agua de un compuesto de fórmula IIa,



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n tienen los significados arriba indicados, y R<sub>2</sub><sup>I</sup> significa el radical ciano, un radical COOR<sub>5</sub><sup>I</sup>, en

409196

- 20 -



- donde  $R_5^I$  significa un radical alquilo inferior, o un radical  $\text{CO-N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$ , en donde  $R_5$  y  $R_6$  significan, independientemente hidrógeno o un radical alquilo inferior, o  $R_5$  y  $R_6$  junto con el átomo de nitrógeno forman un sistema de anillo heterocíclico con un total de 5 a 7 miembros en el anillo, mediante tratamiento con un ácido fuerte, preferiblemente un ácido mineral o un ácido orgánico, preferiblemente en una solución acuosa, o con el cloruro, bromuro o yoduro de un ácido fuerte, preferiblemente cloruro tionílico, preferentemente en un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo y preferiblemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición al reflujo de la mezcla de reacción, y se hidroliza simultaneamente o a continuación, preferentemente en una solución ácida, acuosa, preferiblemente bajo reflujo, el sustituyente  $R_2^I$  al radical carboxilo, para producir una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula  $I_a$ .
5. 10. 15.

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

20. Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 25 ABR. 1935

SANDOZ A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y LEBET  
p. p. Firmador: L. Gaste Fernández

