

444,249

13 ENF 4076

P.- 61.773

HOE 75/F 007

HEXAHYDRO-INDENO-
PYRIDINE

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7D//AG1K

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230, Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2, 3, 4, 4a,
5, 9b, -HEXAHIDRO-1H-INDENO[1, 2-b]PIRIDINAS"

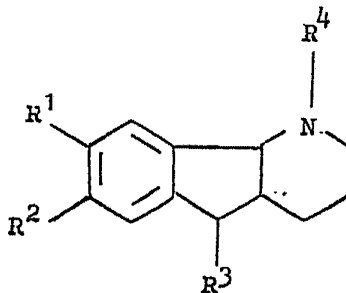
17.11.75

- 1 -

Pares isómeros de la 5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina se mencionan como
sustancias comparativas para investigar relaciones de
efectos estructurales en 3. Med. Chem. 15, 466 (1972).
5 Además, de la memoria de patente de los Estados Unidos
3.639.411 se conocen compuestos que pueden servir como
productos intermedios para la síntesis de hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridinas, que están disustituídos con
alcohilo o fenilo en posición 5, de igual o de diferente
10 manera.

Se han encontrado ahora hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridinas muy activas como agente psicótopo, que
en posición 5 están monosustituídos con un radical aromá-
tico o un radical heteroaromático.

15 Por consiguiente, son objeto del invento
hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridinas de la fórmula general
I



I

25 en donde

17.11.75

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoholilo o alcoxi con uno a seis átomos de carbono;

5 R^3 significa un radical benceno, que está monosustituído o disustituído con halógeno, con un grupo hidroxilo, nitro, amino o con un grupo amino sustituido con uno o dos radicales hidrocarbonados de dos a dieciocho átomos de carbono, alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, pudiendo estar incluido el átomo de nitrógeno también en un anillo heterocíclico, con un grupo acilamino, alcoholilo o alcoxi en cada caso con uno a seis átomos de carbono o con un grupo trifluorometilo, o significa el radical piridino o tiofeno y, cuando por lo menos uno de los radicales R^1 , R^2 y R^4 no es hidrógeno, también significa el radical benceno; y

10

15

R^4 representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado con uno a seis átomos de carbono alifático saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, o cicloalifático o cicloalifático-alifático saturado o insaturado;

20

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Especialmente el invento comprende compuestos en los que R^1 y R^2 son iguales y significan hidrógeno o un grupo alcoxi con uno a cuatro átomos de carbono o

25

R^1 significa hidrógeno y R^2 representa hidroxilo, halógeno o un grupo alcoxi con uno a seis átomos de carbono; R^3 representa el anillo piridilo, tienilo o un anillo fenilo que está sustituido con halógeno, con un grupo hidroxilo, amino, trifluorometilo, acilamino, alcoxi o alcoholo con uno a seis átomos de carbono o representa un anillo fenilo, que está disustituido con una combinación de halógeno y un grupo amino o acilamino con uno a cuatro átomos de carbono; y R^4 representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado con uno a seis átomos de carbono saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, alifático cicloalifático o cicloalifático-alifático.

Son muy especialmente interesantes compuestos en donde R^1 y R^2 son iguales y representan hidrógeno o el grupo metoxi o R^1 significa hidrógeno y R^2 significa cloro hidroxilo, el grupo metilo o metoxi, R^3 significa el anillo piridilo, tienilo o fenilo, que está sustituido con cloro, flúor, un grupo hidroxilo, amino, acetilamino, metilo, metoxi trifluorometilo, o representa un anillo fenilo, que está disustituido con una combinación de cloro y un grupo amino o acetilamino, y R^4 representa hidrógeno, el grupo metilo o el grupo propargilo.

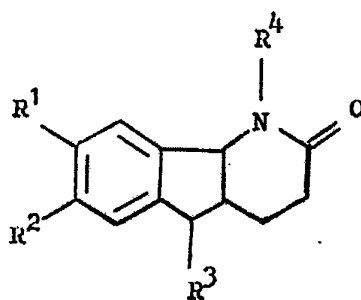
Si R^3 representa el anillo fenilo, el invento abarca especialmente compuestos, en donde R^1 y R^2 son iguales y cada uno de ellos representa un grupo alcoxi

con uno a cuatro átomos de carbono, entrando en consideración en este caso especialmente el grupo metoxi, o R¹ es hidrógeno y R² es cloro, el grupo metilo, metoxi o hidroxil y R⁴ representa hidrógeno, un radical hidrocarbonado alifático, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, con un número de átomos de carbono de uno a cuatro, correspondiendo especial importancia a los sustituyentes hidrógeno, metilo o propargilo.

Además, son objeto del invento modos de procedimiento para la preparación así como preparados farmacéuticos a base de estos compuestos.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I está caracterizado porque:

a) se reducen compuestos de la fórmula general II

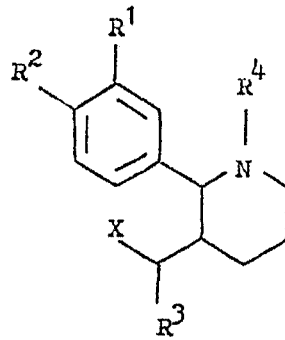


II

b) se someten a ciclización compuestos de la fórmula general III

25
17.11.75

5



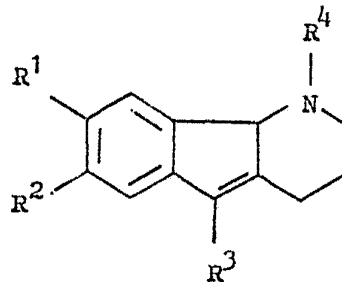
III

con separación de HX

10

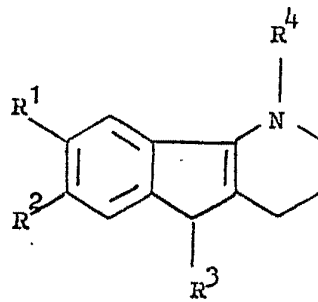
c) se hidrogenan compuestos de las fórmulas
generales IVa ó IVb

15



IV a

20

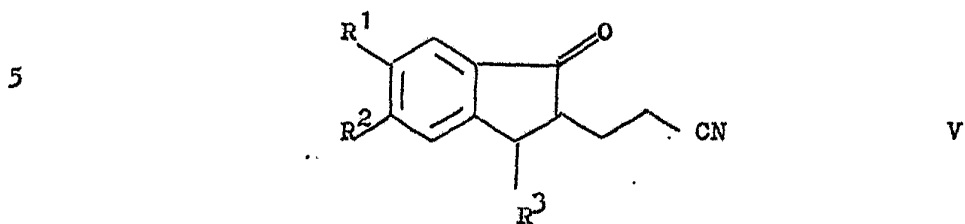


IV b

25

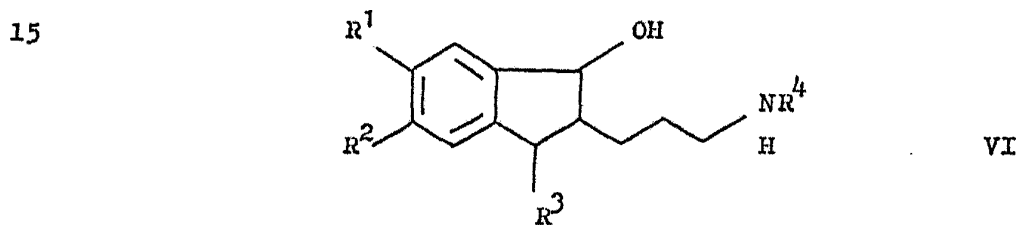
17.11.75

d) se someten a ciclización compuestos de la fórmula general V



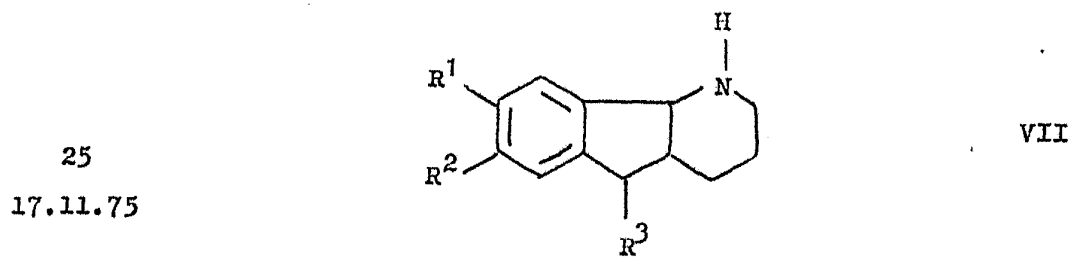
10 en condiciones reductoras, en presencia de la correspondiente amina R⁴ - NH₂;

e) se ciclizan compuestos de la fórmula general VI



20 con separación de agua;

f) en compuestos de la fórmula general VII

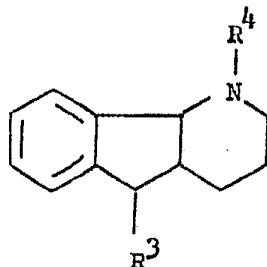


17.11.75

se introduce el sustituyente R^4 por alcoholación;

g) en compuestos de la fórmula general VIII

5



VIII

10 se introducen los sustituyentes R^1 y R^2 ;

h) si R^3 representa el anillo fenilo, se introducen posteriormente sustituyentes en este anillo fenilo;

15 i) se modifica un radical R^1 , R^2 , R^4 o eventualmente sustituyentes presentes en el anillo fenilo en posición 5, de manera tal que resultan otros compuestos de la fórmula general I; o

k) en compuestos de la fórmula general I se somete a epimerización la posición de R^3 .

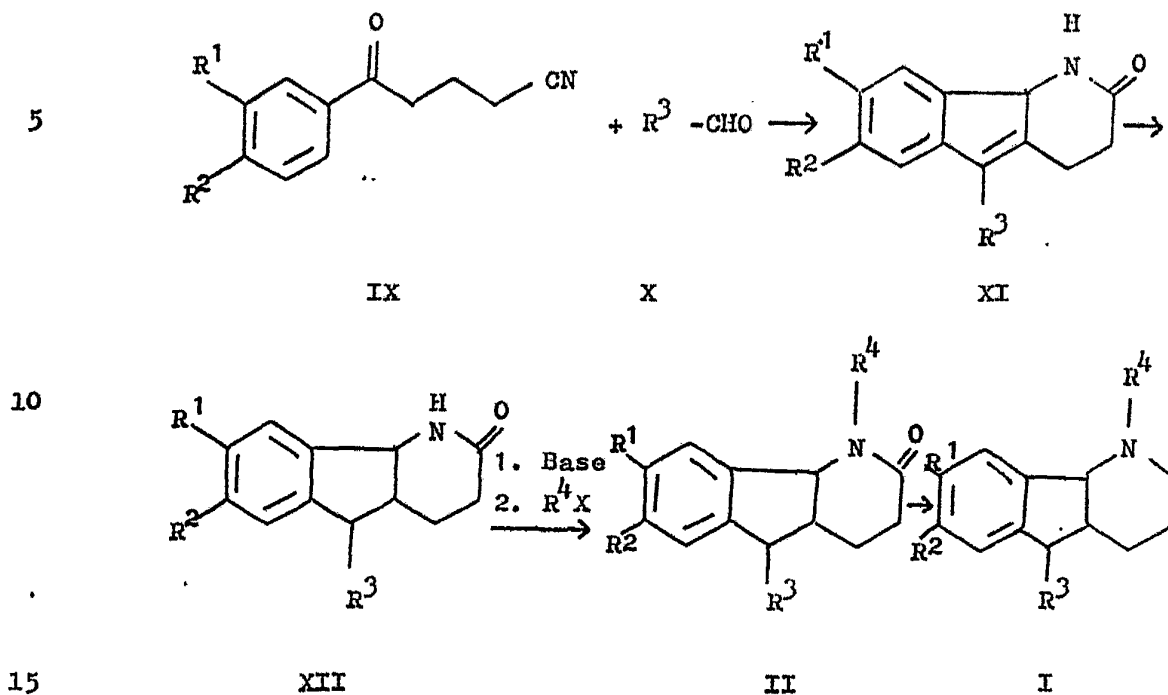
20

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula general II para el modo de procedimiento a) está descrita en la DT-OS 2.325.581. En tal caso se procede en general haciendo reaccionar un nitrilo de ácido γ -benzoilbutírico IX en medio ácido con un aldehído X e hidrogenando a continuación el doble enlace en posición

25

17.11.75

4a, 5 del compuesto XI, de manera que se obtiene el compuesto XII



Los compuestos XII son sometidos luego de modo usual a alcoholación en el nitrógeno, desprotonándose la amida con una base en un disolvente apropiado y haciéndose reaccionar luego con el halogenuro de alcoholo correspondiente. Para la desprotonización se puede utilizar por ejemplo una amida de metal alcalino tal como NaNH₂ en disolventes inertes tales como benceno o tolueno (por ejemplo Org. Synth. 25, 25 (1945) o también

17.11.75

hidruro de sodio en dimetilsulfóxido. También es posible la utilización de hidróxidos de metales alcalinos tales como KOH en disolventes polares tales como dimetilsulfóxido o dimetilformamida (véase Synthesis (1971), 266).

5 La temperatura necesaria para la desprotonización y la subsiguiente alcoholación depende de la elección de la base, del disolvente y del agente de alcoholación, y puede oscilar dentro de amplios límites, entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente.

10 La reducción del compuesto II para formar el compuesto I se logra de la manera más sencilla con ayuda de un hidruro metálico que ha sido transformado en complejo, tal como por ejemplo hidruro de litio y aluminio o de un hidruro metálico tal como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio en disolventes inertes tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o una mezcla de ambos disolventes a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Del modo más sencillo uno se puede atener también a la prescrip-
15 ción que aparece en Org. Syn. Coll. Vol. 4, 355 (1963).

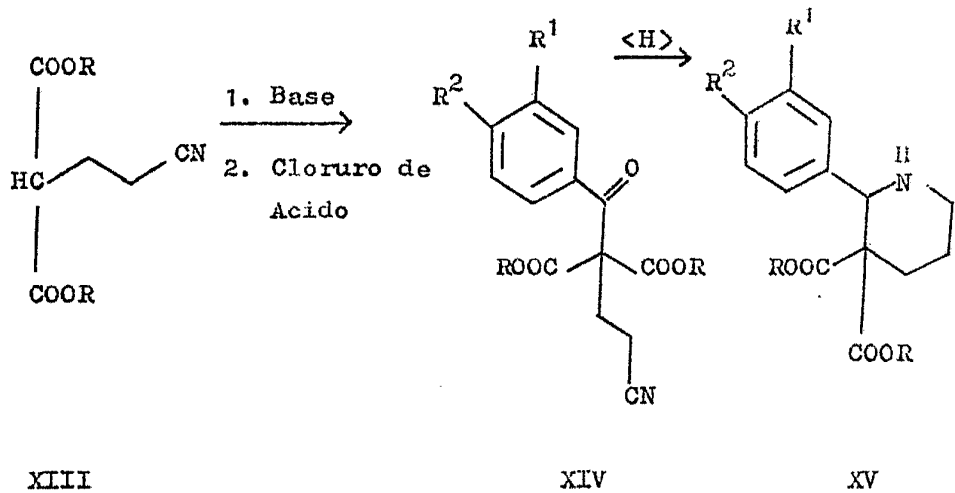
20 Para la preparación de los compuestos de partida III (X = OH) que se necesitan para el modo de procedimiento b, se siguen las indicaciones que se dan en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.639.411. En
25 este caso se procede sometiendo a acilación el éster de

ácido 2-cianoetilmalónico XIII, en presencia de bases apropiadas tales como, por ejemplo, NaH en tolueno, con el halogenuro de benzoilo apropiado. La acilación se logra ya a temperaturas muy bajas, trabajándose convenientemente a temperaturas entre -20°C y la temperatura ambiente. En este caso se obtienen los compuestos XIV, que a continuación son hidrogenados para formar los compuestos XV, entrando en consideración como catalizador catalizadores de Ni o metales nobles tales como por ejemplo Pd, Pt, Rh, que también pueden estar aplicados sobre materiales de soporte, tales como por ejemplo carbonato de bario, carbón activo o kieselgur, y pudiéndose trabajar en diferentes disolventes, tales como por ejemplo agua, alcoholes tales como por ejemplo metanol o etanol, éteres tales como por ejemplo dimetoxietano o tetrahydrofurano, disolventes polares tales como por ejemplo dimetilformamida o mezclas de disolventes. Con el fin de acelerar la reacción se puede hacer variar también la temperatura entre la temperatura ambiente y 150°C , y se puede aumentar la presión desde la presión atmosférica hasta como máximo 150 atmósferas.



25
17.11.75

5



10

Por saponificación parcial del diéster de ácido malónico XV con la cantidad equimolar de base, por ejemplo con KOH en etanol a la temperatura ambiente y por subsiguiente aislamiento del semiéster XVI; en la destilación del semiéster bruto XVI se obtienen los compuestos XVII

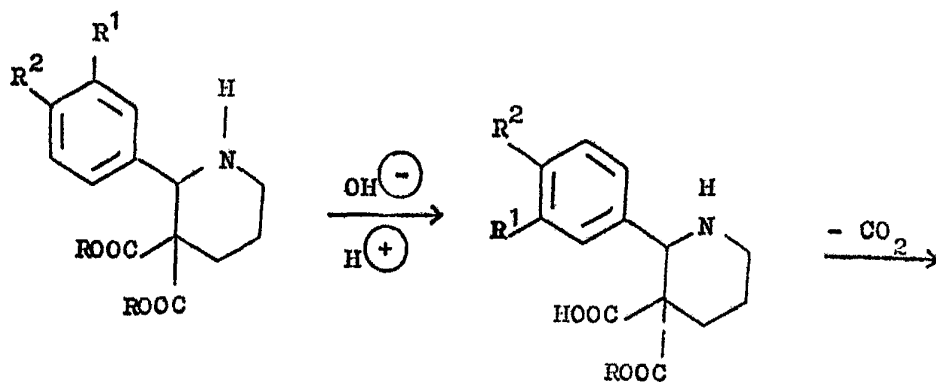
15

20

25

17.11.75

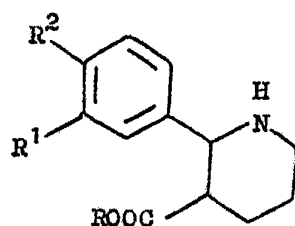
5



XV

XVI

10



XVII

15

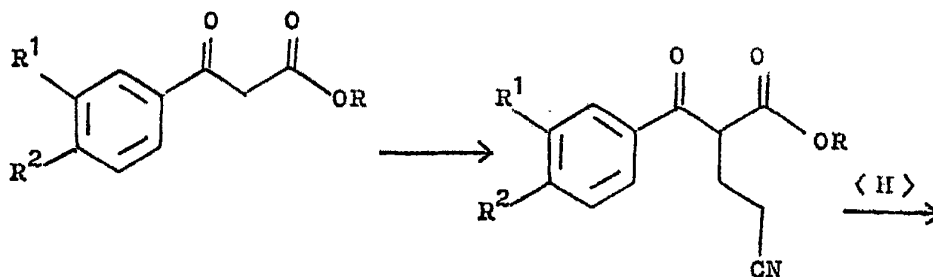
20

Se llega a los mismos compuestos XVII si se somete a una hidrogenación, comparable a la que se indica para los compuestos XIV, a los compuestos XVIII que aparecen como producto intermedio en la preparación de los nitrilos de ácido γ -benzoilbutírico IX.

25

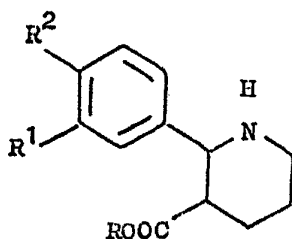
17.11.75

5



XVIII

10



XVII

15

20

Los compuestos de la fórmula general XVII pueden hacerse reaccionar luego de diferentes maneras para formar los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento. Para el modo de reacción mencionado en b) los compuestos XVII son saponificados con uno de los métodos usuales para formar el ácido y el ácido es hecho reaccionar para formar el cloruro de ácido. El cloruro de ácido XIX, obtenido de este modo, puede ser transformado luego de diferentes maneras en la cetona XXI. O bien se siguen las indicaciones de Liebigs Ann. Chem. 655, 90

25

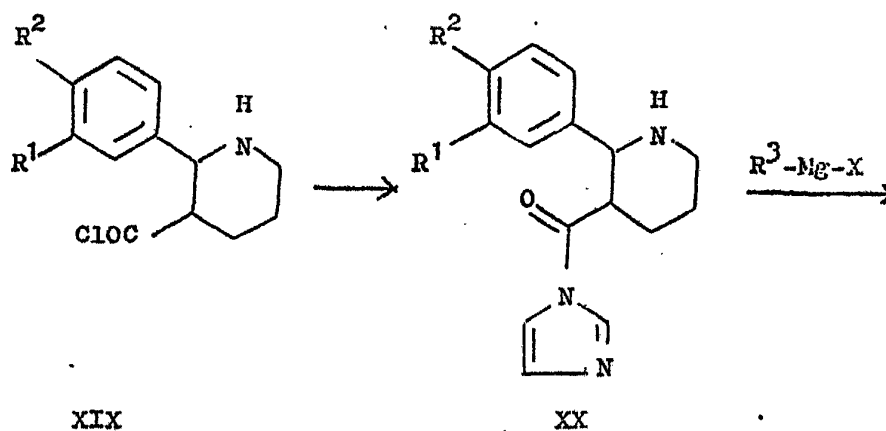
17.11.75

(1962) o Angew. Chem. Int. Ed. 1, 351 (1962), haciéndose reaccionar el cloruro de ácido en disolventes inertes apropiados tales como por ejemplo dietiléter, tetrahydrofurano, tolueno o pentano, con o sin base presente adicionalmente tal como por ejemplo trietilamina o piridina, con imidazol a temperaturas entre -20°C y 120°C para formar el correspondiente N-acilimidazol XX, y sometiendo luego al compuesto XX a una reacción de Grignard generalmente usual con $\text{R}^3 - \text{Mg} - \text{X}$, resultando las cetonas XXI en una reacción fácil y rápida.

5

10

15



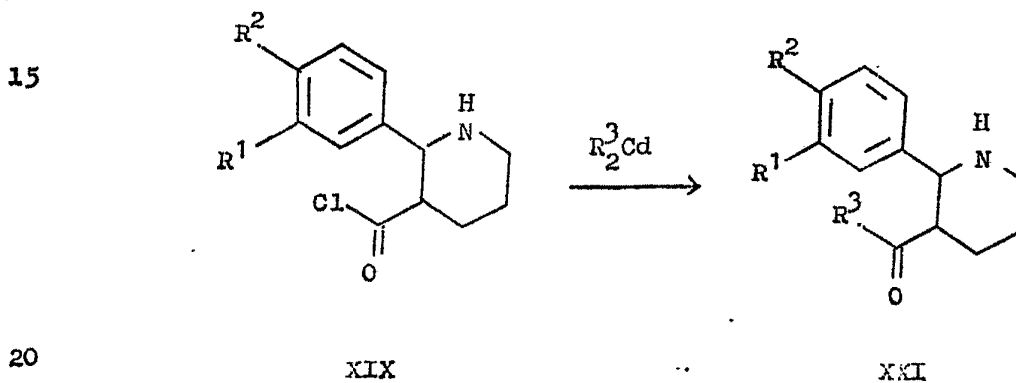
20

25

17.11.75

XXI

O bien se procede tal como se describe en Org. Synth.
 Coll. Vol. 3, 601, haciendo reaccionar el reactivo de
 Grignard, preparado a partir del halogenuro R^3X ($X =$
 Cl, Br, I) y magnesio, con cloruro de cadmio a tempera-
 5 tura elevada, para formar el compuesto orgánico de cad-
 mio CdR_2^3 y luego haciendo reaccionar a éste con el clo-
 ruro de ácido para formar la cetona XXI. Como disolven-
 te entran en consideración disolventes inertes tales co-
 mo por ejemplo dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano,
 10 dimetoxietano, trabajándose a temperaturas entre la tem-
 peratura ambiente y el punto de ebullición del disolven-
 te.



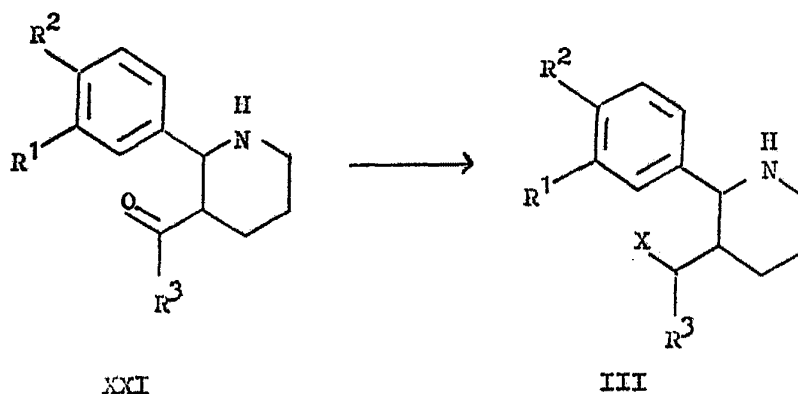
Otras posibilidades para la transformación
 de cloruros de ácido en cetonas se pueden encontrar en
 25 Organic React. 8, 28 (1954) y una amplia recopilación se
 17.11.75 - 16 -

puede encontrar también en J. T. Harrison, S. Harrison
Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley Interscience,
Nueva York, Londres, Sidney, Toronto, 1971.

Para el modo de reacción mencionado en b)

5 (X = OH) se reducen luego los compuestos XXI para formar
los correspondientes alcoholes III (X = OH). En este caso
se puede proceder trabajando en presencia de catalizadores
de Ni o metales nobles tales como por ejemplo Pd ó Pt,
con o sin material de soporte tal como por ejemplo
10 carbonato de bario, carbón activo o kieselgur a temperaturas
entre la temperatura ambiente y 150°C, y a presiones
entre la presión atmosférica y 150 atmósferas en un
disolvente apropiado tal como, por ejemplo, agua o alcoholes
tales como, por ejemplo, metanol, isopropanol o éteres
15 tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o
disolventes polares, tales como por ejemplo ácido acético
glacial o dimetilformamida. De este modo los correspondientes
alcoholes III (X = OH) se obtienen con un rendimiento
cuantitativo.

20



La reducción del compuesto XXI para formar el compuesto III ($X = OH$) se puede llevar a cabo con éxito en general también con hidruros complejos. Como hidruros complejos entran en consideración, por ejemplo, $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $(iso-C_4H_9)_2AlH$, $Zn(BH_4)_2$, trabajándose en disolventes apropiados para el correspondiente agente reductor, tales como por ejemplo agua, alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol, éteres, tales como por ejemplo dimetoxietano, dietiléter, tetrahidrofurano, o hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como por ejemplo benceno, tolueno, pentano o ciclohexano, y la temperatura de reacción puede encontrarse entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Los alcoholes III ($X = OH$) pueden ser transformados luego de modo conocido en derivados, tales como por ejemplo tosilatos, mesilatos, acetatos o también en halogenuros tales como cloruros o bromuros, todos los cuales pueden ser sometidos a las condiciones de reacción abajo indicadas para la ciclización.

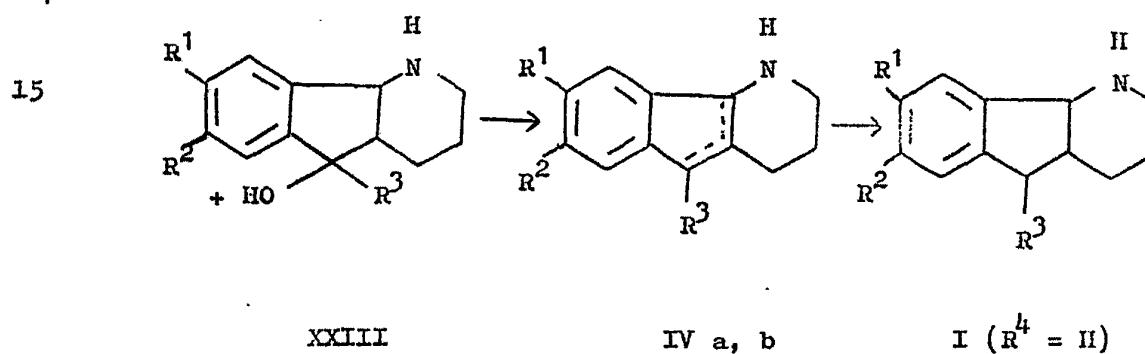
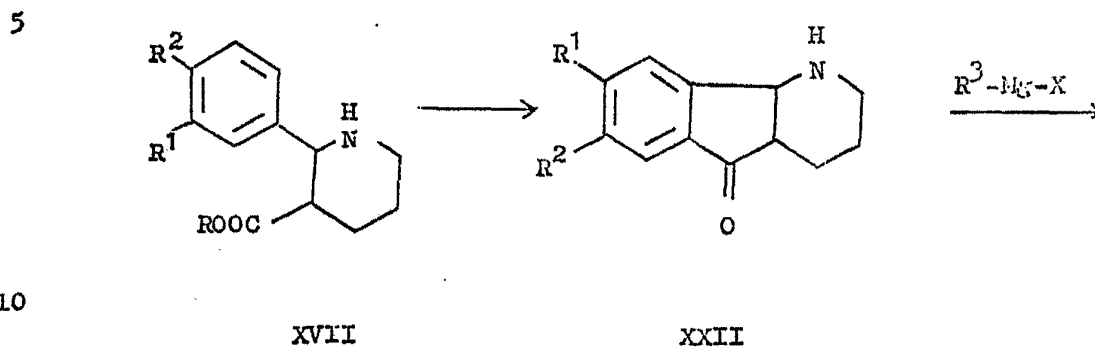
Los compuestos III obtenidos de este modo son transformados luego de acuerdo con el modo de procedimiento b), con ayuda de catalizadores ácidos, en los compuestos I. Como catalizadores entran especialmente en consideración: ácidos minerales tales como por ejemplo

ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico, o ácidos de Lewis tales como por ejemplo trifluoruro de boro, cloruro de aluminio así como oxiclорuro de fósforo. Si se utiliza un disolvente, son apropiados especialmente, por ejemplo, agua, benceno, tolueno, clorobenceno, tetracloruro de carbono o tricloroetileno. Se trabaja preferiblemente a temperaturas que se encuentran entre la temperatura ambiente y 180°C.

5
10
15
La preparación de los compuestos de partida IV a, b, necesarios para el modo de procedimiento c) ya se ha descrito más arriba. Si se somete a las cetonas XXI a una reacción de ciclización con catálisis ácida, tal como se describe para el modo de procedimiento b), se obtienen en reacción rápida y fácil los compuestos IV a, b. La posición del doble enlace no puede fijarse ni establecerse inequívocamente.

20
25
17.11.75
O bien, para la preparación de IV a, b, también puede partirse de los ésteres XVII. Si se tratan compuestos XVII con catalizadores ácidos en condiciones, tal como ya se han indicado para el modo de procedimiento b), se obtienen con rendimiento casi cuantitativo los compuestos XXII. Por reacción de XXII con el reactivo de Grignard a base de R^3-X y Mg en un disolvente inerte tal como por ejemplo dietiléter o trietilamina, se obtienen los alcoholes XXIII, que son deshidratados por cata-

lizadores ácidos, tales como por ejemplo ácidos minerales tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, para formar los compuestos I ($R^4 = H$)



La hidrogenación de los compuestos IV (a, b) de acuerdo con el modo de procedimiento c) se hace posible entonces en condiciones similares a las que se indicaron para la transformación del compuesto XXI en el com-

puesto III (X = OH). Si se trabaja catalíticamente, se ha acreditado níquel Raney en etanol o metanol y eventualmente la adición de dimetilformamida, si pasan a utilizarse temperaturas entre la temperatura ambiente y 80°C así como presiones entre 1 atmósfera y 80 atmósferas.

5

Tanto en los compuestos XVII como también en etapas intermedias que discurren con anterioridad o con posterioridad, tal como se mencionan en el caso de los modos de procedimiento b) y c), y que sirven para la preparación de III y IV a, b, tal como se ha de describir todavía en el caso del modo de procedimiento f), se puede introducir el radical R^4 junto al nitrógeno, de manera que los modos de procedimiento b) y c) precedentemente descritos sirven para todos los compuestos de la fórmula I.

10

15

Para la mejor realización de las sucesiones de reacción individuales, descritas en el caso de los modos de procedimiento b) y c), la amina secundaria puede ser protegida por un grupo protector apropiado. Es especialmente apropiada para ello por ejemplo la reacción con un éster de ácido clorofórmico, que conduce al uretano y que se realiza de acuerdo con métodos generalmente usuales, o también la bencilación según métodos usuales. La separación de los grupos protectores se efectúa de acuerdo con métodos utilizados de modo general, eliminándose

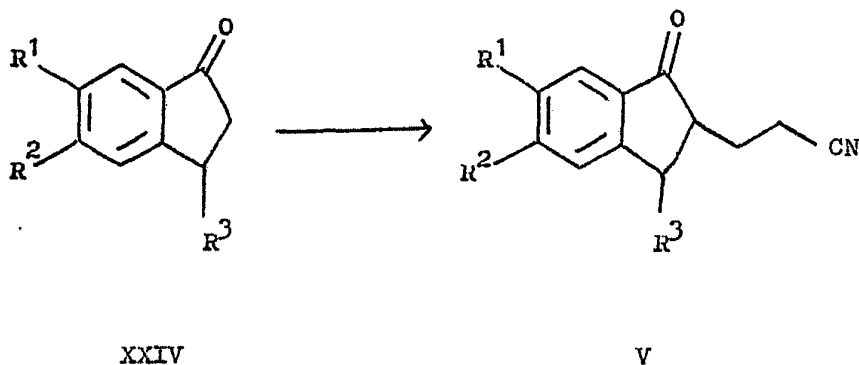
25

17.11.75

el grupo protector por hidrólisis en el caso de ésteres de ácido carbámico y por hidrogenólisis en el caso del grupo protector bencilo.

5 Para la preparación de los compuestos V, que pasan a emplearse como sustancias de partida según el modo de procedimiento d), puede partirse de los correspondientes derivados de indanona XXIV, que son preparados según uno de los modos usuales, y luego son sometidos a una reacción de cianetilación (J. chem. Soc.(1956) 959).

10



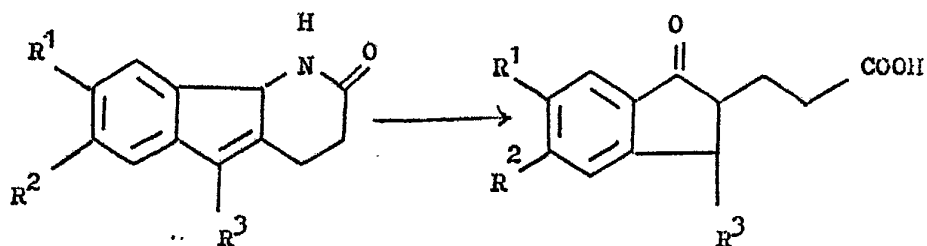
15

20 Un nuevo método de preparación de ácidos 3-(indan-1-on-2-il)-propiónicos y de sus derivados parte de compuestos de la fórmula general XI. Si el compuesto XI es saponificado en condiciones ácidas o alcalinas se obtienen con rendimiento cuantitativo los correspondientes ácidos propiónicos XXV.

25

17.11.75

5



XI

XXV

10

15

20

La reacción puede llevarse a cabo en diferentes disolventes o mezclas de disolventes, tales como por ejemplo agua, alcoholes tales como por ejemplo metanol o etanol, mezclas de agua y alcohol, en presencia de bases tales como hidróxido de sodio o de potasio, o en presencia de ácidos tales como por ejemplo ácido sulfúrico o ácido fosfórico. A continuación de ello los ácidos indanoilpropiónicos XXV son transformados de modo usual en los nitrilos V. En tal caso puede partirse directamente del ácido o escorgerse el camino que pasa por la correspondiente amida.

25

17.11.75

Las condiciones de la hidrogenación catalítica para la ciclización del compuesto V para formar el compuesto I pueden variar dentro de amplios límites, siguiéndose del modo más sencillo las condiciones que se indican para la ciclización del compuesto XIV para for-

mar el compuesto XV. Se ha mostrado como favorable el empleo de níquel Raney en calidad de catalizador. Trabajándose a temperaturas entre la temperatura ambiente y 80°C, y utilizándose presiones entre la presión atmosférica y 100 atmósferas. En presencia de la correspondiente amina R^4-NH_2 , se obtienen directamente los compuestos finales I.

Los compuestos de partida VI, que son empleados para el modo de procedimiento e), pueden obtenerse reduciendo compuestos V con un hidruro metálico complejo. Es apropiado para esta reducción, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahidrofurano o una mezcla de ambos, pudiéndose trabajar entre 25°C y el punto de ebullición del disolvente. La sustitución de uno de los dos hidrógenos del grupo amino en VI ($R^4=H$) se logra, por ejemplo, por alcoholación reductiva mediante un aldehído de la fórmula R^4-CHO según uno de los métodos usuales (Bull. Soc. 1846, 1855 (1962)).

La ciclización de acuerdo con el modo de procedimiento e) se lleva a cabo según métodos en sí conocidos. Puede efectuarse en presencia de un catalizador, pero también sin catalizador, y puede llevarse a cabo en un disolvente inerte o sin ningún disolvente. Convenientemente se procede manteniendo a un compuesto de la fórmula VI en un disolvente inerte en presencia de un cata-

lizador ácido, preferiblemente eterato de trifluoruro de boro o ácido para-toluenosulfónico hasta la terminación de la reacción, a temperaturas entre 0° y el punto de ebullición del disolvente utilizado. Como disolvente entran en consideración preferiblemente éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano o también hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos eventualmente clorados, tales como ciclohexano, cloruro de metileno, clorobenceno o tolueno. El agua de reacción formada puede ser separada preferiblemente mediante un aparato separador de agua.

Para la introducción posterior del radical R^4 en VII de acuerdo con el modo de procedimiento f) se procede convenientemente sometiendo a desprotonación la amina secundaria con una base apropiada y haciendo reaccionar el anión resultante en la misma solución con el agente de alcoholación (R^4-Y). Como par de base/disolvente entran en consideración principalmente, por ejemplo, hidruro de sodio/dimetilsulfóxido, hidruro de sodio/tetrahidrofurano o dioxano, hidruro de sodio/benceno o tolueno, amida de sodio/benceno, amida de sodio o potasio/amoniaco líquido, diisopropilamida de litio en los más diferentes disolventes tales como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, benceno, tolueno, etc.

Entonces se procede tratando la amina secund-

daria VII con la base en el disolvente adecuado hasta la terminación de la formación de anión. Como temperaturas de reacción entra en consideración el margen de temperaturas entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente. Luego se añade el agente de alcoholación $\text{R}^4\text{-Y}$, siendo la temperatura de reacción dependiente del agente de alcoholación y de la combinación de base y disolvente, y puede variar entre -78°C y el punto de ebullición de la solución. De este modo, en una reacción rápida y fácil, se obtienen a partir del compuesto VII los compuestos I.

Para la introducción del radical R^4 en VII se puede proceder también preparando, a partir de VII y de un derivado de ácido apropiado, en las condiciones normales usuales (por ejemplo piridina, anhídrido de ácido, temperatura ambiente), un compuesto N-acílico, y reduciendo a continuación la función carbonílica de modo análogo a la reacción de XIII para formar I.

Otra posibilidad para la introducción de R^4 en el compuesto VII consiste en que a partir del compuesto VII y un aldehído $\text{R}^5\text{-CHO}$ ($\text{R}^4 = \text{R}^5\text{-CH}_2\text{-}$) se prepara la correspondiente sal de imonio XXVI, que luego es reducida con un hidruro complejo tal como por ejemplo NaBH_4 en tetrahidrofurano para formar el compuesto I.

25

17.11.75

a una sustitución electrófila, de manera que de acuerdo con el modo de procedimiento g) es posible introducir en posición 7 u 8 de la indeno[1,2-b]piridina en general todos los sustituyentes R^1 y R^2 con los cuales sea posible tal sustitución electrófila. A éstos pertenecen sobre todo la halogenación, la sulfonación o la nitración, correspondiendo interés especial a la nitración. En tal caso se procede sometiendo a compuestos de la fórmula VIII a las condiciones de nitración generalmente usuales (con ácido sulfúrico, ácido nítrico y enfriamiento con hielo). El tratamiento se realiza entonces de manera especialmente sencilla si son excluidas las nitraciones secundarias posibles en el radical R_3 mediante bloqueo del lugar correspondiente. De este modo pueden obtenerse tanto 7- como también 8-nitrohexahidroindeno[1,2-b]piridinas. Si ya está presente uno de los sustituyentes R^1 ó R^2 , el segundo sustituyente R^1 ó R^2 puede ser introducido también mediante sustitución electrófila, entrando en consideración principalmente la halogenación, la sulfonación o la nitración. También en este caso corresponde importancia especial a la nitración, la cual, tal como ya se ha mencionado arriba, puede realizarse en las condiciones usuales.

También el radical R^3 , si éste consiste en el anillo fenilo, es accesible a una sustitución electrófila, pudiéndose introducir de acuerdo con el modo de pro-

cedimiento h) todos los sustituyentes con los cuales es posible efectuar una sustitución electrófila. También ocurre en este caso que la halogenación, la sulfonación o la nitración constituyen las reacciones principales, prestándose interés especial a la nitración. Esta, tal como ya se ha mencionado por el modo de procedimiento g), se lleva a cabo del modo usual y conduce a resultados especialmente buenos cuando otros lugares de sustitución posibles, por ejemplo las posiciones 7 u 8, ya están bloqueadas mediante sustituyentes R^1 y R^2 ya existentes y por consiguiente ya no son accesibles a ninguna reacción.

De acuerdo con el modo de procedimiento i) los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 introducidos posteriormente o ya existentes, y los situados junto al radical R^3 pueden ser modificados posteriormente, de manera que resultan otros compuestos de la fórmula I. Algunos ejemplos entre el gran número de posibilidades explicarán esta afirmación. Por reducción de un grupo nitro aromático se obtiene un compuesto amínico, por ejemplo, cuando R^3 representa el radical 4-nitrobenceno, el correspondiente compuesto 4-aminofenílico. Esta reducción se lleva a cabo de modo usual, realizándose convenientemente con un catalizador metálico, tal como por ejemplo níquel Raney, una hidrogenación eventualmente en un disolvente, tal como por ejemplo etanol. Como otro ejemplo se indica la

5 acilación de un grupo amino. Así, R^3 , por ejemplo, si
significa el radical 3-aminofenilo, puede ser transforma-
do en las condiciones usuales, tal como por ejemplo con
anhídrido de ácido acético en piridina a temperaturas ba-
jas (0-10°C), en el radical 3-acetilaminofenilo. Igualmen-
te, por alcoholación por ejemplo con un éster alcoholico
de un ácido inorgánico tal como sulfato de dimetilo se
puede transformar un grupo amino en el correspondiente
grupo alcoholamino. En el caso del sulfato de dimetilo
10 puede aislarse el compuesto metilamínico o el compuesto
dimetilamínico. La diazotación de un grupo amino aromá-
tico y la subsiguiente reacción con un grupo nucleófilo
es otra posibilidad más para modificar sustituyentes ya
presentes. Así, por ejemplo, con ácido nitroso (usualmen-
te preparado a partir de nitrito de sodio y ácido sulfú-
rico) se puede transformar un radical R^3 , cuando éste sig-
nifica un grupo 3-aminofenilo, a bajas temperaturas (0-5°C),
en la correspondiente sal de diazonio, que luego por ejem-
plo con ácido clorhídrico en presencia de cloruro de co-
bre proporciona el radical 3-clorobenceno, y por puesta
20 en ebullición el grupo 3-hidroxifenilo. El desdoblamien-
to de un grupo alcoxi para formar el correspondiente com-
puesto hidroxílico es también un método de transformar
los diferentes sustituyentes. Así, por ejemplo, el des-
doblamiento de éter de un compuesto 7-metoxílico ($R^2 = OCH_3$)
25

por ejemplo con bromuro de hidrógeno en ácido acético acuoso o con clorhidrato de piridina a temperaturas entre la temperatura ambiente y 190°C proporciona el correspondiente compuesto 7-hidroxílico.

5 Un compuesto hidroxílico aromático puede ser transformado a su vez en un compuesto alcoílico, por ejemplo por alcoholación con un halogenuro de alcoholo en un disolvente polar tal como, por ejemplo, dimetilformamida en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio. O también por medio de la reacción con 10 un diazoalcano en un disolvente inerte (por ejemplo diazometano, éter, temperatura ambiente). La oxidación de un grupo metilo para formar el grupo carboxilo o la transformación de un grupo carboxilo en el grupo amino se mencionarán como otros ejemplos. Así, por ejemplo, si el 15 radical R^3 significa el radical 2-metilfenilo, se puede oxidar el grupo metilo, por ejemplo con ácido nítrico diluido a reflujo, para formar el correspondiente grupo carboxi, y por ejemplo este grupo carboxi se puede transformar con ácido polifosfórico a 120°C hasta 150°C, en presencia de hidroxilamina en el correspondiente derivado 20 2-amino fenílico.

Las condiciones utilizadas para la epimerización del sustituyente R^3 en la posición 5 del anillo indeno piridina, véase pág. 57 permiten, con sustituyentes apropiada-

damente escogidos junto a los átomos de carbono aromáticos, además de la epimerización de la posición del sustituyente en la posición 5, llevar a cabo también al mismo tiempo una sustitución o también una fragmentación. En las condiciones de reacción típicas para la epimerización se obtiene a partir de ello, por ejemplo si R^3 significa el radical 4-fluorofenilo, un radical 4-n-butoxifenilo. En el caso en que R^3 represente un radical 2-fluorofenilo y R^4 represente hidrógeno, se obtiene el radical 3-n-butoxifenilo a partir del radical 2-fluorofenilo pasando por la etapa del deshidrobenceno y por subsiguiente reacción por adición, por ejemplo en n-butanol. Una fragmentación en las condiciones típicas para la epimerización aparece por ejemplo cuando R^1 y R^2 significan al mismo tiempo un grupo alcoxi. Por ejemplo, a partir del compuesto sustituido con dimetoxi en 7,8 se obtiene el compuesto 7-hidroxi-8-metoxílico.

Para la transformación del radical R^4 en otro radical R^4 entra en consideración por ejemplo la deshalogenación o destosilación por hidrogenación catalítica o reducción con un hidruro complejo. Los compuestos de partida para ello pueden ser preparados de uno de los modos antes mencionados. La deshalogenación puede realizarse, por ejemplo en el caso en que $R^4 = 4$ -clorobutilo, de modo catalítico con hidrógeno bajo presión de 50 a 150 at-

mósferas a temperatura elevada entre 40 y 120°C, convirtiéndose el radical R⁴ en el radical butilo no sustituido. Otra posibilidad consiste en que se reducen compuestos I, por ejemplo con R⁴ = 4-tosiloxibutilo, con hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahydrofurano a reflujo para formar compuestos I en que R⁴ = C₄H₉. Igualmente, se pueden transformar compuestos I en los cuales R⁴ representa un radical insaturado, tal como por ejemplo la agrupación alilo, por hidrogenación catalítica en condiciones usuales, en compuestos I con radical R⁴ saturado, en este caso el radical propilo.

Aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos se pueden preparar de modo preferible los siguientes:

- 15 5-(2-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
 [1,2-b]piridina
- 5-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
 [1,2-b]piridina
- 5-(4-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
 [1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(4-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno [1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno [1,2-b]piridina
- 25 1-metil-5-(2-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-

- indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- 5 -indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
- [1,2-b]piridina
- 10 5-(4-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- 15 -indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 20 5-(2-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-aminofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-aminofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
- 25 -indeno[1,2-b]piridina

17.11.75 .

5-(2-aminofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(4-aminofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5 5-(3-aminofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(2-aminofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(4-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 10 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(3-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(2-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 15 5-(4-aminofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(3-aminofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(2-aminofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 20 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(4-hidroxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 5-(3-hidroxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 25 5-(2-hidroxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-

-indeno[1,2-b]piridina
5-(4-hidroxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(3-hidroxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
5 -indeno[1,2-b]piridina
5-(2-hidroxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(4-metoxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
10 5-(3-metoxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(2-metoxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(4-metoxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
15 -indeno[1,2-b]piridina
5-(3-metoxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(2-metoxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
20 5-(4-metilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(3-metilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(2-metilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
25 -indeno[1,2-b]piridina

- 5-(4-metilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-metilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5 5-(2-metilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-metilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-metilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
10 -indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-metilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-metilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 15 5-(3-metilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-metilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
20 -indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 25 5-(4-metilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-

-indeno[1,2-b]piridina

5-(3-metilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
indeno[1,2-b]piridina

5-(2-metilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
5 indeno[1,2-b]piridina

5-fenil-7-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

5-fenil-8-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

10 5-fenil-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

5-fenil-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

5-fenil-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
15 [1,2-b]piridina

5-fenil-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

5-tienil-7-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

20 5-tienil-8-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

5-tienil-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
[1,2-b]piridina

5-tienil-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
25 [1,2-b]piridina

- 5-tienil-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno
 $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-tienil-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno .
 $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5 5-(2-trifluorometilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-(3-trifluorometilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 10 5-(4-trifluorometilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-(2-trifluorometilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-(3-trifluorometilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 15 5-(4-trifluorometilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-(2-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-(3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 20 5-(4-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 5-(2-trifluorometilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno $\angle 1,2-b \rceil$ piridina
- 25 5-(3-trifluorometilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa

hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(4-trifluorometilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(2-trifluorometilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
5 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(3-trifluorometilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(4-trifluorometilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
10 5-(2-trifluorometilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(3-trifluorometilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(4-trifluorometilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
15 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
5-(2-clorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(3-clorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
20 5-(4-clorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(2-clorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
5-(3-clorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
25 -indeno[1,2-b]piridina

17.11.75

- 5-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-clorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5 5-(3-clorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-clorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
10 -indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-clorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-clorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 15 5-(2-clorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-clorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-clorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
20 -indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-clorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-clorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 25 5-(4-clorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-

-indeno[1,2-b]piridina

5-(2-fluorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(3-fluorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
5 -indeno[1,2-b]piridina

5-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(2-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

10 5-(3-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
15 -indeno[1,2-b]piridina

5-(3-fluorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

20 5-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(3-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina

5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
25 -indeno[1,2-b]piridina

- 5-(2-fluorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-fluorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-fluorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5 5-(2-fluorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-fluorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-fluorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
10 -indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,3,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 5-(4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
20 -1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-metilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-metilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25 5-(4-metilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-

- 1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-trifluorometilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(3-trifluorometilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5-(2-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 10 5-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 1-metil-5-(2-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(3-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25

- 1-metil-5-(3-aminofenil)-8-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5 1-metil-5-(2-aminofenil)-8-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-aminofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 10 1-metil-5-(2-aminofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
15 -1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(3-aminofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-aminofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25 1-metil-5-(4-hidroxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-

17.11.75

-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(3-hidroxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
 -1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(2-hidroxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
 5 -1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(4-hidroxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(3-hidroxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 10 1-metil-5-(2-hidroxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(4-metoxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(3-metoxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 15 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(2-metoxifenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(4-metoxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 20 1-metil-5-(3-metoxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(2-metoxifenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(4-metilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 25 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

17.11.75

- 1-metil-5-(3-metilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-metilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5 1-metil-5-(4-metilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-metilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-metilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 10 1-metil-5-(4-metilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-metilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 1-metil-5-(2-metilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-metilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-metilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(2-metilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25 1-metil-5-(3-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-

- hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(2-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(4-metilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 5 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(3-metilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-(2-metilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
 10 1-metil-5-fenil-7-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-fenil-8-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-fenil-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 15 -indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-fenil-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-fenil-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 20 1-metil-5-fenil-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-tienil-7-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 -indeno[1,2-b]piridina
 1-metil-5-tienil-8-metoksi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
 25 -indeno[1,2-b]piridina

- 1-metil-5-tienil-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-tienil-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 5 1-metil-5-tienil-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-tienil-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-
-indeno[1,2-b]piridina
- 10 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-

- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-
- 5 -hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 10 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-
- 15 -hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-
- hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(2-clorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
- 1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-clorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
- hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-clorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
- 25 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

- 1-metil-5-(2-clorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-clorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5 1-metil-5-(4-clorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-clorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 10 1-metil-5-(3-clorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-clorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-clorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 1-metil-5-(3-clorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-clorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(2-clorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-clorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-clorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25 1-metil-5-(2-clorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-

- hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-clorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5 1-metil-5-(4-clorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-fluorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-fluorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 10 1-metil-5-(4-fluorofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.
- 1-metil-5-(3-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 1-metil-5-(4-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 20 1-metil-5-(3-fluorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 25 1-metil-5-(2-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-

- hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(3-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
5 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(2-fluorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(3-fluorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
10 1-metil-5-(4-fluorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(2-fluorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(3-fluorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
15 hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(4-fluorofenil)-8-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(2-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
20 1-metil-5-(3-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
1-metil-5-(2-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
25 -hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

- 1-metil-5-(3-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 5 1-metil-5-(2-metilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-metilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-metilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
10 -hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-trifluorometilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 15 1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(2-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
20 -hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
- 1-metil-5-(4-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Los compuestos de la fórmula general I poseen tres átomos de carbono asimétricos. Esto significa

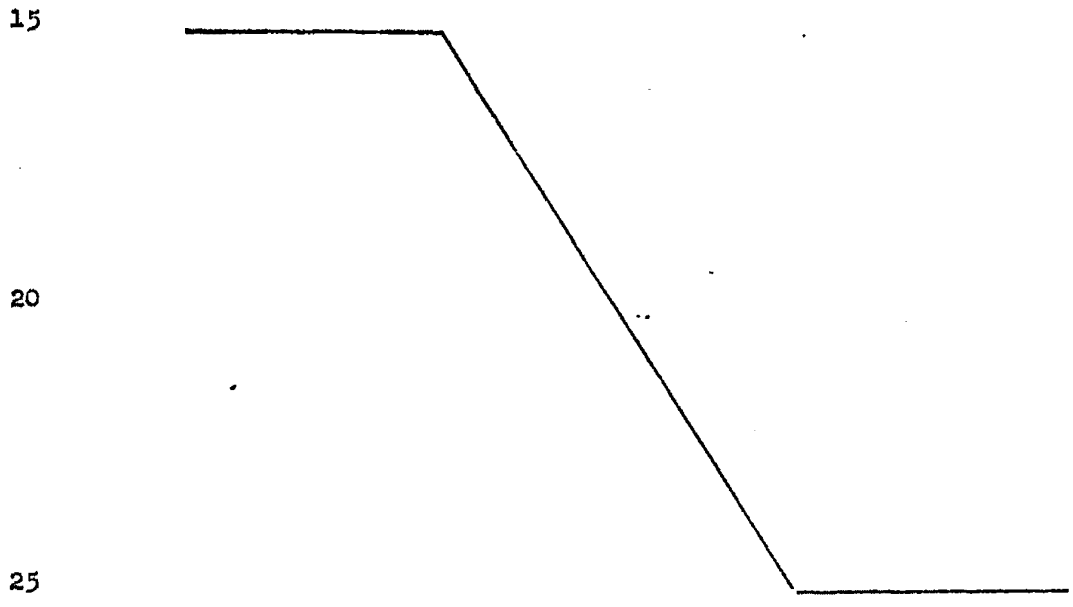
25
17.11.75

que, por ejemplo, en la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento según el procedimiento mencionado en b) resultan ocho compuestos estereoisómeros. El invento abarca por lo tanto todos los compuestos de la fórmula general I independientemente de la disposición estérea en el átomo de carbono 4a, en el átomo de carbono 5 o en el átomo de carbono 9b. Racematos puros, en donde es uniforme la disposición de los sustituyentes junto a los átomos de carbono 4a, 5 y 9b, uno con relación al otro, pueden ser recuperados a partir de la mezcla de isómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada o también mediante cromatografía en capa delgada preparativa o cromatografía en columna, y a partir de ellos se pueden aislar los compuestos ópticamente activos de acuerdo con procedimientos en general usuales, por ejemplo por tratamiento con ácidos ópticamente activos, tales como por ejemplo ácido L-tartárico.

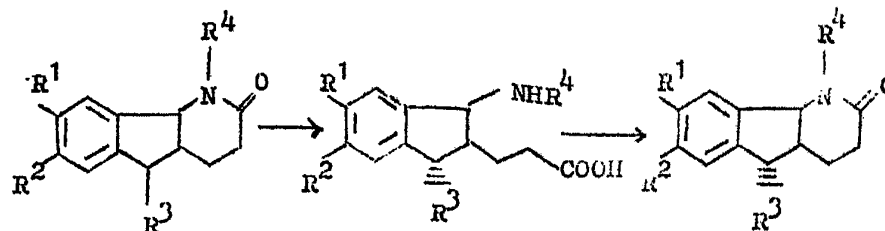
Si se escoge el modo de procedimiento a) se obtienen compuestos totalmente cis, uniformes estéreamente, ya que en la hidrogenación del compuesto XI para formar el compuesto XII resultan cuantitativamente los compuestos H_{4a}, H_5 -cis-, H_{4a}, H_{9b} -cis- XII y las siguientes operaciones dejan sin afectar a los centros estéreos junto a los átomos de carbono 4a, 5 y 9b, de manera que se obtienen compuestos H_{4a}, H_5 -cis-, ó H_{4a}, H_{9b} -cis- uniformes

5 de la fórmula general I. De modo intencionado se pueden sintetizar también compuestos estéreamente uniformes de la fórmula general I con una disposición H_{4a}, H_5 -trans-, H_{4a}, H_{9b} -cis-. En tal caso se puede proceder tratando compuestos XII ó XIII con configuración H_{4a}, H_5 -cis ó H_{4a}, H_{9b} -cis- en medio alcalino, por ejemplo con KOH en n-butanol. En este caso resultan los aminoácidos XXVII que, de acuerdo con los métodos usuales, son ciclizados de nuevo para formar las lactamas XII con disposición

10 H_{4a}, H_5 -trans- H_{4a}, H_{9b} -cis-. Las siguientes reacciones químicas no afectan a las condiciones estereoquímicas junto a los átomos de carbono 4a, 5 y 9b, de manera que se obtienen compuestos homogéneos de la fórmula I con disposición H_{4a}, H_5 -trans-, H_{4a}, H_{9b} -cis-.



17.11.75



5

XIII

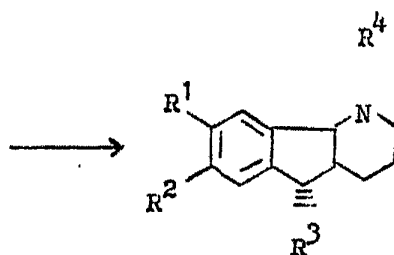
XXVII

XIII

(H_{4a},H₅-cis, H_{4a},H_{9b}-cis)

(H_{4a},H₅-trans, H_{4a},H_{9b}-cis)

10



15

I (H_{4a},H₅-trans, H_{4a},H_{9b}-cis)

20

Los compuestos con la misma disposición estérica se obtienen también si se isomerizan bajo control termodinámico los compuestos estéricamente uniformes de la fórmula I con configuración H_{4a},H₅-cis-, H_{4a}, H_{9b}-cis-, que habían sido preparados de acuerdo con el modo de procedimiento a). Esto se logra con una base fuerte, tal como por ejemplo alcoholatos, hidróxidos de metales alcalinos.

25

17.11.75

linos o aminas terciarias en un disolvente prótico tal como agua o alcoholes, habiéndose mostrado como ventajoso el tratamiento con hidróxido de potasio en n-butanol a temperaturas entre 60° y 150°C.

5

La transformación de las aminas libres en las sales fisiológicamente compatibles se efectúa de acuerdo con métodos conocidos. Como sales entran en consideración, por ejemplo: clorhidrato, sulfato, fosfato, lactato, citrato.

10

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados por ejemplo como medicamentos para el tratamiento de enfermedades psíquicas, a saber por ejemplo en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o plurivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de excipientes polímeros farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona. Como preparados, además de las soluciones para infusión o soluciones para inyección galénicas usuales, entran en consideración preferiblemente para las administraciones i.v. e i.p. también formas de administración por vía oral, tales como tabletas, grageas o cápsulas encufables así como supositorios, para las cuales se pueden utilizar los excipientes farmacéuti-

15

20

25

17.11.75

cos usuales, tales como por ejemplo almidón, lactosa, tragacanto y carbonato de magnesio con adición de otras sustancias apropiadas, tales como por ejemplo estearato de magnesio. Como dosis entran en consideración las de aproximadamente 0,5 a 300 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg por día y por paciente.

Una unidad de dosificación contiene 0,5 a 100 mg, preferiblemente 1 a 30 mg de un compuesto de acuerdo con el invento.

Como sistemas de ensayo para la determinación del efecto psicótropo pueden servir por ejemplo la "hipotermia con reserpina" así como la "ptosis con Tetrabenzin" en el ratón o en la rata, y además el electroencefalograma en gatos y conejos.

Ejemplo 1:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

a) 4a(S,R); 5(S,R), 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona

10 milimoles de 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona son dispuestos previamente en tolueno y mezclados con 25 milimoles de amida de sodio, y a continuación son puestos en ebullición a reflujo durante 2,5 horas. Después del enfriamiento a 40°C se añaden gota a gota

25 milimoles de yoduro de metilo, disueltos en 10 ml de tolueno, y la solución de reacción es mantenida durante 1 hora a 50°C, luego es calentada a 80°C y mantenida a esta temperatura también durante 1 hora, y a continuación es puesta en ebullición a reflujo durante 1,5 horas. Después del enfriamiento se descompone con agua la amida de sodio en exceso, la fase orgánica se lava varias veces con agua, se seca y se concentra. Se obtiene un aceite de color claro que cristaliza pronto.

5

10 Punto de fusión: 156-158°C.

Del mismo modo se prepararon las siguientes N-alcohol-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-onas:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona, punto de fusión 128 a 130°C

15

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-(4-clorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona; punto de fusión 196-198°C

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona; punto de fusión 188-190°C

20

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-indeno[1,2-b]piridin-2-ona
Punto de fusión: 107 - 110°C

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,9b-hexahidro-indeno[1,2-b]piridin-2-ona

25

17.11.75

Punto de fusión: 149 - 150°C

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-7-metoxi-
-5-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-indeno[1,2-b]
piridin-2-ona

5 Punto de fusión: 154 - 156°C

b) 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-
-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

0,0325 moles de 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)

10 1-metil-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]
piridin-2-ona son suspendidos en 100 ml de éter y añadi-
dos a una solución de 0,05 moles de hidruro de litio y
aluminio en 100 ml de éter. Se pone en ebullición a re-
flujo durante seis horas y después del enfriamiento se
descompone el hidruro en exceso con acetato de etilo.

15 Luego la solución es mezclada con agua y con lejía de so-
sa 2 N, es agitada durante media hora y filtrada con suc-
ción. Tras añadir éter la fase orgánica es lavada algunas
veces con agua, secada y concentrada. Punto de fusión:
249-257°C (en HCl).

20 A partir de las lactamas que constituyen el
fundamento se obtienen del mismo modo los siguientes com-
puestos:

Ejemplo 2:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-(4-metilfenil)-2,3,
25 4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de

fusión 244-246°C (en HCl).

Ejemplo 3:

5 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-(4-clorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión 274-275°C (en HCl).

Ejemplo 4:

10 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-(4-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión: 294-297°C (en HCl).

Ejemplo 5:

15 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-(4-clorofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión 263-266°C (en HCl).

Ejemplo 6:

20 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-(4-aminofenil)-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión 237-240°C (en 2 HCl).

Ejemplo 7:

25 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-(3-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión: 305-308°C (en 2HCl).

Ejemplo 8:

30 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión: 268-270°C (en HCl).

17.11.75

Ejemplo 9:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 5-(2-trifluorometilfenil)-
-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, pun
to de fusión: 226-230°C (en HCl).

5

Ejemplo 10:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-fenil-6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,
5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fu-
sión: 234-236°C (en HCl).

10

Ejemplo 11:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 5-(3-piridil)-6,7-dimetoxi-
2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, pun-
to de fusión: 263-265°C (en HCl).

15

Ejemplo 12:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-tienil-2,3,4,4a,5,9b-hexa-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión: 201-
203°C (en HCl).

20

Ejemplo 13:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R) 5-(4-amino-3-clorofenil)-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de
fusión: 227-229°C (en 2HCl).

25

17.11.75

Ejemplo 14:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

5
0,05 moles de la amina preparada en 1 b son
puestos en ebullición a reflujo durante diez horas junta-
mente con 150 ml de n-butanol y 150 g de hidróxido de po-
tasio. Después del enfriamiento se reparte la mezcla de
reacción entre agua y éter, la fase en éter se lava va-
rias veces con agua, se seca y se concentra. Punto de fu-
sión: 254-255°C (en HCl).

10
Tal como se describe en el Ejemplo 14 a par-
tir de la hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina que consti-
tuye el fundamento se preparan los siguientes estereoisó-
meros:

15
Ejemplo 15:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 1-metil-5-(4-metilfenil)-2,3,4,
4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fu-
sión: 250-252°C (en HCl).

20
Ejemplo 16:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 1-metil-5-(4-clorofenil)-2,3,4,
4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Amorfo, FMN(τ) : N-CH₃: 2,2(s); CH-N:3,1 (d, J = 5 Hz),

CH-C : 4,4 (d, J = 11 Hz)

25

17.11.75

Ejemplo 17:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 5-(4-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión:
325-328°C (en 2 HCl).

5

Ejemplo 18:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 5-(3-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina, punto de fusión:
262-265°C (en 2 HCl).

10

Ejemplo 19:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R) 1-metil-5-fenil-7-metoxi-8-
-hidroxil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridi
na, punto de fusión 254-257°C (en HCl)

15

Ejemplo 20:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 135 - 138°C (HCl)

20

Ejemplo 21:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 199 - 202°C (HCl)

25

17.11.75

Ejemplo 22:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 296-299°C (HCl)

5

Ejemplo 23:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(3-metilfenil)-2,3,4,
4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 237-240°C (HCl)

10

Ejemplo 24:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(2-metilfenil)-2,3,4,
4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 263-265°C (HCl)

15

Ejemplo 25:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-amino fenil)-7-metoxi-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 244-246°C (2 HCl)

20

Ejemplo 26:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-amino fenil)-7-cloro-2,3,4,
4a,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 257-260°C (2 HCl)

25

17.11.75

Ejemplo 27:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-metilfenil)-7-metoxi-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 204-205°C (HCl)

5

Ejemplo 28:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-metilfenil)-7-meto
xi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 115-120°C (HCl)

10

Ejemplo 29:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 269-272°C (HCl)

15

Ejemplo 30:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,
5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 274-277°C (HCl)

20

Ejemplo 31:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(2-fluorofenil)-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

50 milimoles de 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-
-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]pi
ridina se disuelven con enfriamiento en 7,5 ml de ácido

25

17.11.75

fórmico al 90% y se añaden 6,5 ml de solución al 35% de formaldehído. Después de poner a reflujo durante 8 horas (temperatura del baño 110°C) se añaden 7 ml de HCl concentrado y la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío. El residuo es repartido entre éter y NaOH diluido (la fase acuosa debe ser alcalina). Las fases en éter son diluidas, después del secado, con 10% de su volumen de acetato de etilo, y el clorhidrato es precipitado con HCl metanólico.

5

10 Punto de fusión: 252-253°C (HCl).

Ejemplo 32.

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

15 Análogamente a la prescripción dada en el Ejemplo 31, a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 30.

Punto de fusión: 241-244°C (HCl).

20

Ejemplo 33.

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-aminofenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

25

0,03 moles de 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-aminofenil)-7-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina son disueltos en 200 ml de piridina y

17.11.75

con intensa agitación se conduce ácido clorhídrico gaseoso seco sobre la mezcla de reacción. De este modo se produce calentamiento a 160°C. Se conduce a 180°C, durante 3 horas más, ácido clorhídrico gaseoso seco. Se añaden a la temperatura ambiente 400 ml de agua, se alcaliniza con carbonato de potasio sólido, se extrae varias veces con acetato de etilo, se seca y se concentra.

Punto de fusión: 244-248°C (con descomposición) (HCl).

A partir de los correspondientes compuestos metoxílicos se sintetizan análogamente a la prescripción dada en el Ejemplo 33, los dos siguientes compuestos:

Ejemplo 34:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

Punto de fusión: 249-251°C (HCl).

Ejemplo 35:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

Punto de fusión 240-242°C (HCl).

Ejemplo 36.

Acido 3-β-(4-nitrofenil)-indan-1-on-2-α-propiónico

0,1 moles de 5-nitrofenil-2,3,4,9b-tetrahi

5

dro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona son añadidos a 500 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se pone en ebullición a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se separa por decantación y el aceite remanente se disuelve en solución de bicarbonato de potasio. Se clarifica con carbón animal, se acidifica, y el ácido precipitado se incorpora con agitación en cloruro de metileno. Después del secado y de la concentración queda como residuo un aceite homogéneo claro, que es empleado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona

15

0,09 moles de ácido 3-β-(4-nitrofenil)-indan-1-on-2-il-propiónico son disueltos en 300 ml de solución metanólica al 14% de metilamina y dejados reposar bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante la noche. A continuación se hidrogena con níquel Raney durante 2 horas a 50°C y 50 atmósferas de presión, y luego durante 18 horas a 110°C y 150 atmósferas de presión. Se separa por filtración del catalizador y se concentra.

20

Punto de fusión: 199-202°C.

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

25

De modo análogo al Ejemplo 1b, a partir de la indeno[1,2-b]piridin-2-ona que constituye el fundamen-

17.11.75

to de ella

RMN: N - CH₃ δ = 2,35 (s)
 CH - C δ = 4,4 (d) J = 11 Hz
 CH - N δ = 3,2 (d) J = 5 Hz

5

Tal como se describe en el Ejemplo 14, se preparan los siguientes estereoisómeros a partir de las hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridinas que constituyen el fundamento de los mismos.

10

Ejemplo 37:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(3-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 228-230°C (HCl)

15

Ejemplo 38:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(2-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 245-247°C (HCl)

20

Ejemplo 39:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-metilfenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 247-253°C (HCl)

25

Ejemplo 40:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(3-metilfenil)-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 211-214°C (HCl)

5

Ejemplo 41:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(2-metilfenil)-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 248-249°C (HCl)

10

Ejemplo 42:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-aminofenil)-7-metoxi-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 245-248°C (2HCl)

15

Ejemplo 43:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-aminofenil)-7-hidroxi-2,
3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 245-247°C (2HCl)

20

Ejemplo 44:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
Punto de fusión: 264-266°C (HCl)

25

17.11.75

Ejemplo 45:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 265-267°C (HCl)

5

Ejemplo 46:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 242-244°C (HCl)

10

Ejemplo 47:

4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 216°C (HCl)

15

Ejemplo 48:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-fenil-7-hidroxi-8-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Análogamente al Ejemplo 14 a partir de 5-fe

nil-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 197-200°C (HCl)

20

Ejemplo 49:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-n-butoxifenil)-2,3,4,4a,

25

17.11.75

5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Análogamente al Ejemplo 14 a partir de 4a(S,R);
5(S,R); 9b(S,R)-5-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

5

Punto de fusión: 192-194°C (HCl)

Ejemplo 50:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-n-butoxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

10

Análogamente al Ejemplo 14 a partir de 4a(S,R);
5(S,R); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 185-187°C (HCl)

15

Ejemplo 51:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(3-n-butoxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

20

Análogamente al Ejemplo 14 a partir de 4a(S,R);
5(R,S); 9b(S,R)-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Punto de fusión: 166-168°C (HCl)

25

Ejemplo 52

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

0,01 moles de 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(4-n-butoxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina son calentados a 140°C durante 4 horas en una mezcla de 7 ml de ácido bromhídrico en ácido acético glacial y 3,5 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48%. Después del enfriamiento se mezcla con agua y se filtran con succión los cristales precipitados.

5

Punto de fusión: 285°C (HBr).

Tal como se indica en el Ejemplo 52 se obtienen los tres siguientes compuestos a partir de los correspondientes compuestos butoxilicos.

10

Ejemplo 53:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

15

Punto de fusión: 258-259°C (HBr)

Ejemplo 54:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

20

Punto de fusión: 255-257°C (HBr)

Ejemplo 55:

4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(3-hidroxifenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

25

Punto de fusión: 239°C (HCl)

Ejemplo 56

5 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-metilfenil)-7-
-metoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

10 0,01 moles de 4a(S,R), 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-metilfenil)-7-hidroxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina son disueltos en 25 ml de metanol y se añade la solución de 0,1 moles de diazometano en 250 ml de éter. Se deja reposar durante 48 horas a la temperatura ambiente, se concentra y se recoge en éter. Se extrae una vez con lejía de sosa diluida, se seca y se concentra.

15 Punto de fusión: 65-73°C (HCl).

Ejemplo 57

20 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-metil-5-(4-metoxifenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina.

A partir del compuesto preparado en el Ejemplo 54, por reacción con diazometano análogamente al Ejemplo 56.

Punto de fusión: 227-229°C (HCl).

25

Ejemplo 58

17.11.75

a) 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-n-butiril-5-fenil-2,3,4,
4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

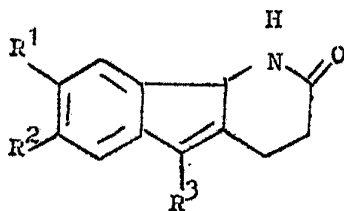
5 0,01 moles de 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-
-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina
son disueltos en 50 ml de piridina y mezclados con
0,012 moles de cloruro de butirilo. Después de 24 horas
se vierte sobre hielo, se extrae con acetato de etilo,
se seca y se concentra. El aceite remanente es transfor
mado ulteriormente en estado bruto.

10 b) 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-1-n-butiril-5-fenil-2,3,4,4a,
5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridina

Reducción del compuesto sintetizado en a)
de acuerdo con el Ejemplo 1b.

RMN $\underline{\text{CH}}$ - C 4,5 (d) J = 9 Hz; $\underline{\text{CH}}$ - N 3,5 (d) J = 5 Hz.

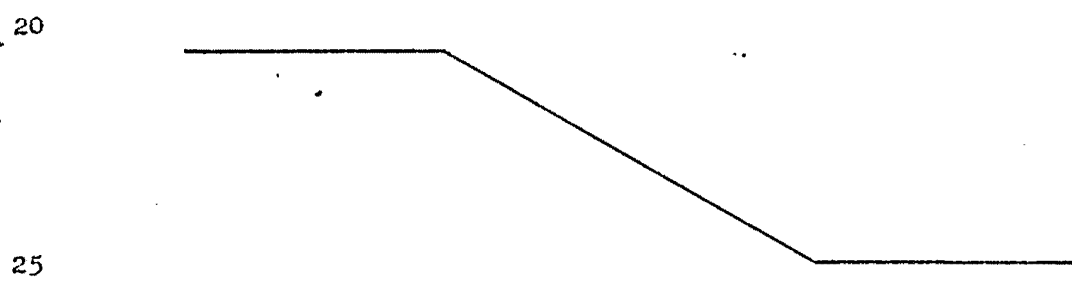
15 En lo que sigue se describen sustancias de
partida, que habían sido preparadas para los Ejemplos
2, 6, 7, 9, 11, 12 y 13:



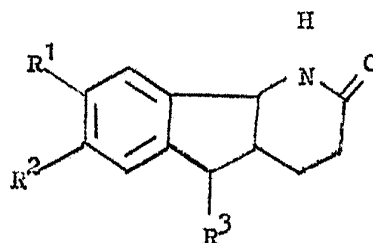
25

17.11.75

	R ¹	R ²	R ³	Punto de fusión:
	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	195 - 198°C
	OCH ₃	OCH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	308 - 310°C
	H	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	226°C
5	H	H	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	253 - 255°C
	OCH ₃	OCH ₃	3-Piridilo	248 - 250°C
	H	H	Tienilo	218 - 222°C
	H	H	4-NO ₂ -3-Cl-C ₆ H ₃	288 - 291°C
	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	215
10	H	H	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	215
	H	OCH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	245 - 250
	H	Cl	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	234 - 236
	H	OCH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	211 - 214
	H	H	2-F-C ₆ H ₄	218 - 220 (desc) síntesis a partir de 200°C
15	H	H	4-F-C ₆ H ₄	215 - 218 (desc) síntesis a partir de 190°C



17.11.75



5

	R^1	R^2	R^3	Punto de fusión:
	H	H	4- CH_3 - C_6H_4	231 - 233°C
10	OCH_3	OCH_3	4- NH_2 - C_6H_4	268 - 270°C
	H	H	3- NH_2 - C_6H_4	230 - 232°C
	H	H	2- CF_3 - C_6H_4	194 - 197°C
	OCH_3	OCH_3	3-Piridilo	229 - 232°C
	H	H	Tienilo	197 - 199°C
15	H	H	4- NH_2 -3- Cl - C_6H_3	267 - 271°C
	H	H	3- CH_3 - C_6H_4	189 - 191
	H	H	2- CH_3 - C_6H_4	219 - 220
	H	OCH_3	4- NH_2 - C_6H_4	221 - 223
	H	Cl	4- NH_2 - C_6H_4	212 - 216
20	H	OCH_3	4- CH_3 - C_6H_4	211 - 213
	H	H	2- F - C_6H_4	203 - 204
	H	H	4- F - C_6H_4	240 - 245 (desc)

desc. = con descomposición.

25

17.11.75

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el día 18 de Enero de 1.975, bajo el Nº P 25 01 930.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

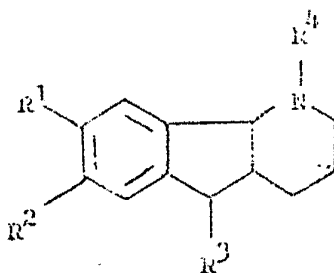
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridinas de la fórmula general I

15

20



I

25

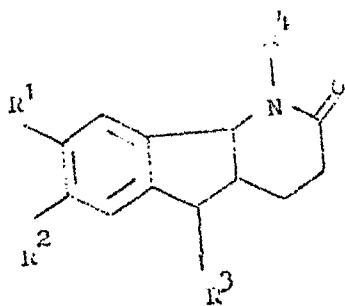
17.11.75

en donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan un hidrógeno, halógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoholilo o alcoxi con uno a seis átomos de carbono; R^3 significa un radical benceno, que está monosustituído o disustituído con halógeno, con un grupo hidroxilo, nitro, amino o con un grupo amino sustituido con uno o dos radicales hidrocarbonados alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos con dos a dieciocho átomos de carbono, pudiendo el átomo de nitrógeno estar incluido también en un anillo heterocíclico, con un grupo acilamino, con un grupo alcoholilo o alcoxi en cada caso con uno a seis átomos de carbono o con un grupo trifluorometilo, o significa el radical piridino o tiofeno y, cuando por lo menos uno de los radicales R^1 , R^2 y R^4 no es hidrógeno, también significa el radical benceno; y R^4 representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado con uno a seis átomos de carbono alifático de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, o cicloalifático o cicloalifático-alifático saturado o insaturado, caracterizado por

a) se reducen compuestos de la fórmula general II

25
17.11.75

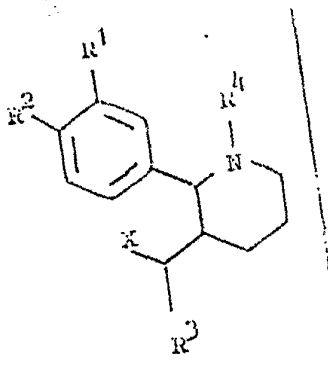
5



II

10

b) se ciclizan compuestos de la fórmula general III



III

15

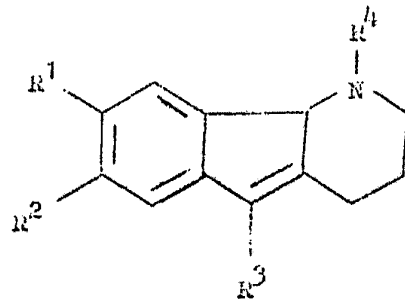
20

con separación de HX; c) se hidrogenan compuestos de las fórmulas generales IVa ó IVb

25

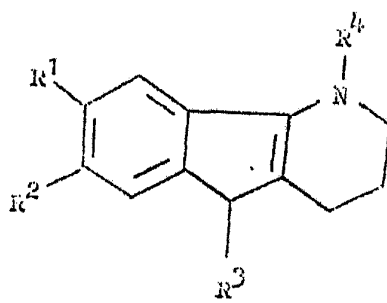
17.11.75

5



IVa

10

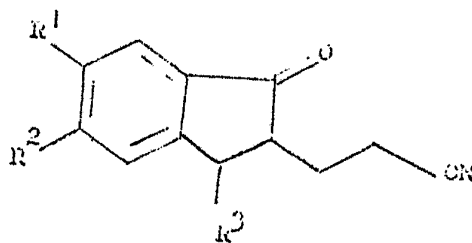


15

IVb

d) se ciclizan compuestos de la fórmula general V

20

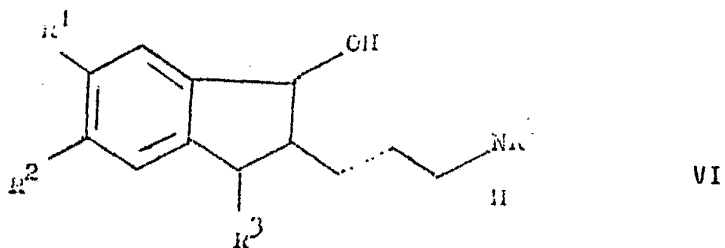


25

17.11.75

en condiciones reductivas en presencia de la correspondiente amina R^4-NH_2 ; e) se ciclizan compuestos de la fórmula general VI

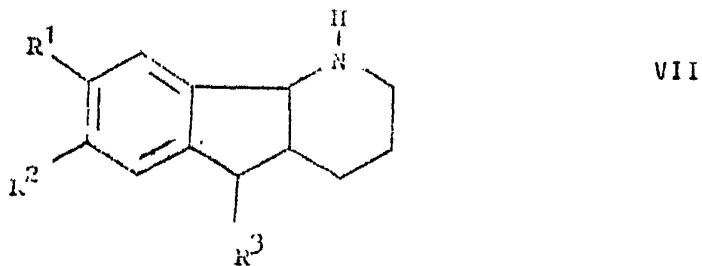
5



10

con separación de agua; f) en compuestos de la fórmula general VII

15

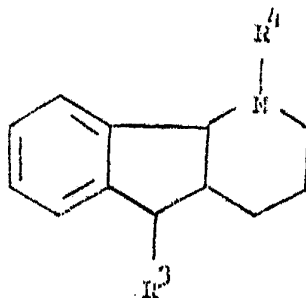


20

se introduce por alcoholación el sustituyente R^4 ; g) en compuestos de la fórmula general VIII

25

17.11.75



VIII

5

10

15

se introducen los sustituyentes R^1 y R^2 ; h) si R^3 representa el anillo fenilo, se somete a sustitución posteriormente a este anillo fenilo; i) se modifica un radical R^1 , R^2 , R^4 o sustituyentes presentes eventualmente junto al anillo fenilo en posición 5, de manera tal que resultan otros compuestos de la fórmula general I; o k) en compuestos de la fórmula general I se somete a epimerización la posición de R^3 .

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

20

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

25

17.11.75

Esta Memoria consta de ochenta y seis hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28.SET.1976

P.A.

5

Fernando de Elzaburu
Por Poder.

10

15

20

25

17.11.75

FMM.