

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

53989

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 14. I. 1965 (P 106 979)

Pierwszeństwo: 17. I. 1964 dla zastrz. 2 i 3  
18. IX. 1964 dla zastrz. 4  
20. X. 1964 dla zastrz. 5-9  
Szwajcaria

Opublikowano: 9. X. 1967

Kl. 12 p, 1/01

MKP C 07 d

29/38

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther

Właściciel patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1, 3, 4, 9b-czterowodoro- -2H-indeno [1, 2-c] pirydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno[1,2-c] pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub benzylowy,  $R_2$  — atom wodoru, chlorowca albo niższy rodnik alkilowy, a  $R_3$  — grupę benzylową, pirydyłową, pirydyłometyłową, tienylo-  
wą lub grupę fenyłową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, grupą metoksyłową lub grupą metylotio.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się przez połączenie 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu 5 o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_2$  posiada wyżej podane znaczenie, a  $R'_1$  oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową ze związkiem metaloorganicznym o ogólnym wzorze 3 w którym  $R_3$  ma wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom litu lub resztę chlorowcowomagnezową. Produkt tej reakcji poddaje się hydrolizie, a powstałą pochodną 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu 5 o ogólnym wzorze 4, w którym  $R'_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dehydratacji, przy czym powstają związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy lub benzylowy.

W przypadku gdy  $R'_1$  we wzorze 4 oznacza rodnik metylowy, związek o wzorze 4 traktuje się estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego, w powstałej pochodnej 2-alkoksykarbonyłowej odszczepia się hydrolitycznie grupę alkoksykarbonyłową i powstały

2

drugorzędowy związek aminowy o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się następnie dehydratacji, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru. Otrzymany jak wyżej drugorzędowy związek aminowy o wzorze 5 ewentualnie poddaje się reakcji z czynnikiem hydroksyalkilującym lub halogenkiem benzylowym, a następnie poddaje się dehydratacji, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub grupę benzylową.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich addycyjne sole z kwasami.

Proces według wynalazku można korzystnie prowadzić w następujący sposób:

Związek o wzorze 2 w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego wkrapla się do roztworu związku o wzorze 3 w takim samym lub innym bezwodnym rozpuszczalniku i mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu około godziny w temperaturze 0—20°C, względnie jeszcze ogrzewa się przez pewien czas do wrzenia. Po hydrolizie na zimno za pomocą wodnego roztworu chlorku amonowego ekstrahuje się produkt reakcji rozpuszczalnikiem organicznym i w znany sposób wydziela się i oczyszcza. Przez odszczepienie wody, na przykład na drodze ogrzewania z kwasem mineralnym na przykład stężonym kwasem solnym lub mocnymi kwasami organicznymi, bezwodnikiem octowym, chlorkiem tionylu lub tlenochlorkiem fosforu, otrzymuje

się produkty końcowe o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy lub benzylowy.

Produkty końcowe o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, otrzymuje się ze związków o wzorze 4, w którym  $R_1$  oznacza rodnik metylowy, w ten sposób, że na przykład 2-metylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5 w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, jak na przykład benzen lub toluen, poddaje się reakcji na gorąco z estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego i zwyzdzielonego, ewentualnie oczyszczonego przez krystalizację związku 2-alkoksykarbonylowego, odszczepia się grupę alkoksykarbonylową przez ogrzewanie w zasadowym roztworze alkoholowym, najlepiej w n-butanolowym roztworze wodorotlenku potasu.

Z drugorzędowych związków aminowych o wzorze 5, jak już wyżej opisano, można odszczepić wodę, przy czym otrzymuje się produkty końcowe o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru. Można również związki o wzorze 5 poddać reakcji z tlenkiem alkilenowym, na przykład tlenkiem etylenu lub tlenkiem propylenu, lub ogrzewać z chloropropanolem względnie halogenkiem benzylowym w obecności węglanu metalu alkalicznego, trzeciorzędowej aminy, lub drugiego mola związku o wzorze 5 ewentualnie w bezwodnym etanolu. Z otrzymanych pochodnych 2-(hydroksyalkilo)- lub 2-benzyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 odszczepia się wodę przez ogrzewanie z mocnym kwasem, zwłaszcza metanolowym roztworem kwasu solnego, przy czym otrzymuje się produkty końcowe o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub benzylową.

Otrzymane według wynalazku nowe związki o wzorze 1 są substancjami zasadowymi, które z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami tworzą trwałe, krystalizujące w temperaturze pokojowej sole. Przykładami takich kwasów nieorganicznych są: chlorowódór, bromowódór, lub kwas siarkowy, z kwasów organicznych kwas malonowy, fumarowy, maleinowy, winowy, jabłkowy, naftaleno-1,5-dwusulfonowy, cykloheksanokarboksylowy, benzenosulfonowy, lub p-toluenosulfonowy itd.

Związki o wzorze 1 wykazują wartościowe właściwości farmakodynamiczne i dlatego powinny znaleźć zastosowanie jako środek leczniczy. Obok małej toksyczności odznaczają się one właściwościami uspokajającymi i neuroleptycznymi, takimi jak na przykład działanie znieczulające, hamowanie odruchów warunkowych i emocjonalnych oraz aktywności ruchowej itd. Te właściwości są szczególnie silne w przypadku 2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny. Związki te wykazują również właściwości adrenolityczne. Związki te podaje się przede wszystkim w postaci ich fizjologicznie przyswajalnych, rozpuszczalnych w wodzie soli.

Związki te mogą być stosowane jako leki same lub w odpowiedniej postaci do podawania dojelitowego lub pozajelitowego. W celu otrzymania odpowiedniej postaci leczniczej przerabia się je z nieorganicznymi lub organicznymi farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi. Jako substancje pomocnicze stosuje się na przykład do wy-

robu tabletek i drażetek: cukier mleczny, skrobię, talk, kwas stearynowy itd.; do wyrobu preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne i tym podobne. Prócz tego preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, rozpuszczalniki, substancje słodzące i barwiące, substancje zapachowe itd.

Produkty wyjściowe o wzorze 2 są nowe i mogą być otrzymane w następujący sposób, ester alkilowy kwasu 1-alkilo lub 1-benzyl- $\Delta_3$ -izonipekotynowego o wzorze 6, w którym  $R'_1$  posiada wyżej podane znaczenie, a  $R_4$  oznacza niższy rodnik alkilowy łączy się ze związkiem Grignarda o wzorze 7, w którym  $R_2$  posiada wyżej podane znaczenie, produkty reakcji poddaje się hydrolizie i powstałą pochodną estru alkilowego kwasu izonipekotynowego o wzorze 8 albo poprzez wolny kwas i chlorek kwasowy za pomocą chlorku glinu, albo bezpośrednio za pomocą kwasu polifosforowego poddaje się cyklizacji do związków o wzorze 2.

W następujących przykładach, które objaśniają przeprowadzenie sposobu według wynalazku, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku, wszystkie dane temperaturowe są podane w stopniach Celsjusza i niekorygowane.

Przykład I. 2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, który sporządza się z 1,46 g opilek magnezowych i 9,4 g bromobenzenu w 25 ml absolutnego eteru, wkrapla się w temperaturze pokojowej roztwór 5,04 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 40 ml absolutnego czterowodorofuranu. Następnie ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oziębia i mieszaninę reakcyjną wlewa się do 100 ml 10-procentowego roztworu chlorku amonu. Wytrząsa się z chlorkiem metylenu, suszy nad siarczanem magnezu, roztwór odparowuje i pozostałość krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia 190—191°.

b) 2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

4,6 g otrzymanego pod a) związku ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 40 ml stężonego kwasu solnego i 20 ml wody w ciągu 1 godziny. Następnie odparowuje się pod próżnią i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 211—212°C (rozkład). Otrzymana z chlorowodoru zasada topnieje po krystalizacji z izopropanolu w temperaturze 113—114°C.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5 otrzymuje się następująco:

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, który sporządza się z 21,8 g wiórków magnezowych, 140 g bromobenzenu i 500 ml eteru, wkrapla się mieszając w temperaturze — 15 do — 10°C roztwór 69,5 g estru metylowego kwasu 1-metylo- $\Delta_3$ -izonipekotynowego w 150 ml eteru. Następnie miesza się jeszcze 30 mi-

nut w temperaturze  $-10^{\circ}\text{C}$ , wlewa się do 1 litra 20-procentowego roztworu chlorku amonu, oddziela się warstwę eterową i wytrząsa z 1 litrem 5-procentowego zimnego roztworu kwasu solnego. Wyciąg wodny dobrze chłodząc, alkalizuje się węglanem potasowym i następnie ponownie ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu oddestylowuje się eter i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Ester metylowy kwasu 1-metylo-3-fenylizonipekotynowego (mieszanina stereoizomerów) destyluje w temperaturze  $135-136^{\circ}\text{C}/0,5\text{ mm Hg}$ ,  $n_D^{22} = 1,5235$ .

60 g tego związku ogrzewa się z 325 ml 20-procentowego kwasu solnego w ciągu 2 godzin, przy czym 125 ml powoli oddestylowuje się. Następnie odparowuje się w próżni i pozostałość dobrze suszy. Pozostałość zalewa się 150 ml chlorku tionylu i roztwór miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza się w 350 ml czterochloroetanu, oddestylowuje w próżni 100 ml, aby całkowicie wydzielić chlorek tionylu, następnie dodaje się w temperaturze  $40^{\circ}\text{C}$  67 g chlorku glinu i miesza się w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 1 litra około 1 n kwasu solnego. Roztwór wytrząsa się dwukrotnie z eterem, następnie 50-procentowym ługiem potasowym i potem ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu eteru krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu. Temperatura topnienia 2-metylo-1, 2, 3, 4, 4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5  $94-96^{\circ}\text{C}$ .

**Przykład II.** 2-metylo-5-benzyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

Do roztworu chlorku benzylomagnezowego, który sporządza się z 7,3 g wiórków magnezowych, 38 g chlorku benzylu i 150 ml eteru, dodaje się roztwór 12,08 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 150 ml anizolu. Następnie oddestylowuje się eter, gotuje w dalszym ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, mieszaninę reakcyjną oziębia, wlewa ją do 500 ml 10-procentowego roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy ekstrahuje się trzykrotnie 50 ml 2 n kwasu solnego. Do tego wyciągu dodaje się 100 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, wytrącony chlorowodorek odsąca się, suszy i przekrystalizowuje z metanolu. Chlorowodorek 2-metylo-5-benzyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny topnieje w temperaturze  $238^{\circ}\text{C}$  (rozkład). Cytrynian topnieje w temperaturze  $135-137^{\circ}\text{C}$  (rozkład).

**Przykład III.** 2-metylo-5-[pirydylo-(2)-metylo]-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-[pirydylo-(2)-metylo]-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Do roztworu fenylolitu, sporządzonego z 1,4 g litu, 15,7 g bromobenzenu i 75 ml eteru wkrapla się w temperaturze pokojowej 9,5 g 2-metylopirydyny. Następnie ogrzewa się 30 minut pod chłodnicą

zwrotną i wkrapla roztwór 10,06 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 40 ml absolutnego czterowodorofuranu. Teraz ogrzewa się jeszcze raz do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, ponownie ochładza i wlewa do 250 ml 2 n kwasu solnego. Roztwór wytrząsa się z eterem, następnie alkalizuje ługiem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu nad węglanem potasowym i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografuje się na 750 g tlenku glinu (według Brockmana), przy czym chlorek metylenu eluuje się. Pierwsze 600 ml zawiera jeszcze materiał wyjściowy, następnie 3,5 litra oleisty 2-metylo-5-[pirydylo-(2)-metylo]-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5. 9,6 g tego oleju rozpuszcza się 25 ml metanolu. Następnie dodaje się 9,3 g kwasu naftalenol-1,5-dwusulfonowego i całkowicie rozpuszcza przez ogrzanie. Po ochłodzeniu krystalizuje natychmiast kwasy dwusulfonian, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze  $245-250^{\circ}\text{C}$  (rozkład).

b) 2-metylo-5-[pirydylo-(2)-metylo]-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

15 g soli otrzymanej według przykładu III a ogrzewa się z 150 ml 20-procentowego kwasu solnego do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębia się, alkalizuje 40-procentowym ługiem sodowym, odsąca trudnorozpuszczalny osad soli sodowej kwasu naftalenodwukarboksylowego-1,5 i wytrząsa z chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika oleistą zasadę rozpuszcza się w 10 ml etanolu, dodaje przeliczoną na chlorowodorek ilość kwasu solnego (na przykład 6,7 g zasady, 12,1 ml 2-n HCl). Następnie odparowuje się w próżni do suchości i przekrystalizowuje z etanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 2-metylo-5-[pirydylo-(2)-metylo]-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny  $205^{\circ}\text{C}$  (rozkład). Kwaśny fuman topnieje po krystalizacji z etanolu w temperaturze  $181-182^{\circ}\text{C}$  (rozkład).

**Przykład IV.** 2-metylo-5-chlorofenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-p-chlorofenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Do zawiesiny 8,02 g magnezu w 25 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się ziarenko jodu i 5 ml roztworu 65 g p-chlorobenzenu w 100 ml absolutnego czterowodorofuranu. Ogrzewa się aż rozpocznie się reakcja, odłącza ogrzewanie i resztę roztworu wkrapla się tak szybko, że roztwór reakcyjny wrze. W dalszym ciągu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do całkowitego rozpuszczenia magnezu (około 1 godziny) ochładza następnie do temperatury pokojowej, dodaje 50 ml chlorku metylenu i następnie oziębia do temperatury  $-50^{\circ}\text{C}$ . W tej temperaturze tylko dobrze mieszając wkrapla się roztwór 20,1 g 2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 50 ml chlorku metylenu i miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze  $0-20^{\circ}\text{C}$ . Mieszaninę reak-

cyjną wlewa się następnie do roztworu 80 g chlor-  
ku amonowego w 300 ml wody i 200 g lodu. Po  
trzykrotnej ekstrakcji chlorkiem metylenu połą-  
czone wyciągi suszy się nad węglanem potasowym  
i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekry-  
stalizowuje się z acetonu. Temperatura topnienia  
162—164°C.

b) 2-metylo-5-p-chlorofenylo-1,3,4,9b-czterowodo-  
ro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

5 g związku otrzymanego pod a) ogrzewa się  
w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 25 ml  
2,5 n metanolowego roztworu kwasu solnego. Odpa-  
rowuje w próżni i pozostałość przekrystalizowuje  
dwukrotnie z etanolu. Chlorowodorek topnieje  
w temperaturze 224—230°C (rozkład). Otrzymana  
z chlorowodoru zasada topnieje po przekrystal-  
lizowaniu z heksanu w temperaturze 106—107°C.

Przykład V. 2-metylo-5-m-chlorofenylo-1,3,  
4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-m-chlorofenylo-1,2,3,4,4a,9b-sześci-  
owodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Otrzymuje się analogicznie jak związek w przy-  
kładzie IV a; stosując zamiast p-chlorobromobenze-  
nu m-chlorobromobenzen. Temperatur topnienia  
185—187°C z etanolu.

b) 2-metylo-5-m-chlorofenylo-1,3,4,9b-czterowodo-  
ro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

5 g związku otrzymanego pod a) ogrzewa się  
w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 25 ml  
2,5 n metanolowego roztworu kwasu solnego. Po od-  
parowaniu w próżni pozostałość rozpuszcza się  
w wodzie, roztwór alkaliczuje ługiem sodowym i wy-  
trząsa z chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu wy-  
ciągu nad węglanem potasowym i odparowaniu roz-  
puszczalnika pozostałość destyluje się w wysokiej  
próżni. Przechodzący w temperaturze łaźni 150—  
200° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg lepki olej rozpusz-  
cza się w etanolu i dodaje obliczoną ilość kwasu  
maleinowego. Po ochłodzeniu krystalizuje kwaśny  
maleinian, który po przekrystalizowaniu z etanolu  
topnieje w temperaturze 147—148°C.

Przykład VI. 2-metylo-5-o-tolilo-1,3,4,9b-czte-  
rowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-o-tolilo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodo-  
ro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Związek otrzymuje się analogicznie jak w przy-  
kładzie IV a, przy czym stosuje się o-bromotoluen.  
Temperatura topnienia 171—172°C z octanu etylu.

b) 2-metylo-5-o-tolilo-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-  
indeno [1,2-c] pirydyna

Otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie  
IV b. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 233—  
237°C z etanolu (rozkład).

Przykład VII. 2-metylo-5-p-metoksifynylo-  
1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-p-metoksifynylo-1,2,3,4,4a,9b-sześci-  
ciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie  
IV a, przy czym stosuje się p-bromoanizol. Tempe-  
ratura topnienia 172—174°C z octanu etylu.

b) 2-metylo-5-p-metoksifynylo-1,3,4,9b-czterowo-  
doro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

Otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie  
IV b. Chlorowodorek topnieje w temperaturze  
198—204°C z mieszaniny izopropanolu i wody (9:1)  
(rozkład).

Przykład VIII. 2-metylo-5-p-metylotiofenylo-  
1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-p-metylotiofenylo-1,2,3,4,4a,9b-sześci-  
ciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie  
IV a, przy czym stosuje się p-bromotioanizol. Tem-  
peratura topnienia 174—176°C z octanu etylu.

b) 2-metylo-5-p-metylotiofenylo-1,3,4,9b-czterowo-  
doro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

Otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie  
IV b. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 189—  
191° z izopropanolu (rozkład).

Przykład IX. 2-metylo-5-pirydylo-(2)-1,3,4,9b-  
czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-pirydylo-(2)-1,2,3,4,4a,9b-sześciowo-  
doro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Do zawiesiny 0,98 g drobno pociętego drutu lito-  
wego w 50 cm<sup>3</sup> absolutnego eteru wkrapla się  
w temperaturze —10° C, dobrze mieszając roztwór  
8,9 g bromku n-butyli w 20 ml eteru w atmos-  
ferze azotu i miesza się aż do rozpuszczenia litu.  
Po oziębieniu do temperatury —50°C wkrapla się  
w ciągu 15 minut roztwór 8,7 g 2-bromopirydyny  
w 10 ml eteru a następnie roztwór 10,1 g 2-mety-  
lo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] piri-  
dynonu-5 w 40 ml absolutnego czterowodorofura-  
nu. Po dwugodzinnym mieszanii w temperaturze  
—40°C podwyższa się temperaturę do 20°C, wlewa  
się mieszaninę reakcyjną do 200 ml 10-procento-  
wego roztworu chloru amonowego i wytrząsa się mie-  
szaninę reakcyjną wielokrotnie z eterem. Po wy-  
suszeniu połączonych wyciągów nad siarczanem  
magnezu i odparowaniu rozpuszczalnika, pozosta-  
łość przekrystalizowuje się najpierw z acetonu, na-  
stępnie dwukrotnie z heksanu.

Temperatura topnienia 119—120°C.

b) 2-metylo-5-pirydylo-(2)-1,3,4,9b-czterowodoro-  
2H-indeno [1,2-c] pirydyna

2,9 g związku otrzymanego pod a) ogrzewa się  
z 15 g kwasu benzenosulfonowego w ciągu 1 go-  
dziny w temperaturze 120°C. Do mieszaniny reak-  
cyjnej dodaje się następnie 50 ml wody, odsąca  
nierozpuszczalne kłaczki, alkaliczuje roztwór za po-  
mocą 40-procentowego ługu sodowego i wytrząsa  
kilkakrotnie z chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu  
połączonych ekstraktów nad siarczanem magnezu  
i odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość desty-  
luje się w wysokiej próżni. Przechodzący w tempe-  
raturze 135—160°C przy ciśnieniu 0,02 mm Hg lepki

olej rozpuszcza się w acetonie i dla wytworzenia kwaśnego maleinianu dodaje obliczoną ilość kwasu maleinowego. Po oziębieniu wykrystalizowuje maleinian. Ten przekrystalizowuje się najpierw z acetonu, następnie z etanolu; krystalizuje z 1/2 mola wody krystalizacyjnej. Półwodzian maleinianu topnieje w temperaturze 135–137°C (rozkład), spiekanie w temperaturze 133°C.

Przykład X. 2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-metylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Związek otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie IV a, przy czym stosuje się  $\alpha$ -bromotiofen. Temperatura topnienia 188–189°C z octanu etylu.

b) 2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

5 g związku otrzymanego według a) w 30 ml izopropanolu ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 4 g kwasu benzenosulfonowego. Po oziębieniu wykrystalizowany benzenosulfonian odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. Benzenosulfonian topnieje w temperaturze 158–160°C. Otrzymana z benzenosulfonianu zasada topnieje po przekrystalizowaniu z pentanu w temperaturze 72–73°C.

Przykład XI. 2-(2-hydroksyetylo)-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-etoksykarbonylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Do gorącego roztworu 21,6 g 2-metylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 (otrzymanego według przykładu I) w 400 ml benzenu wkrapla się roztwór 26 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 100 ml benzenu i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu 2,5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odsącza się nieco wytrąconego chlorowodoru i odparowuje przesącz przy 15 mm Hg. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu. Temperatura topnienia 148–149°C.

b) 5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

21,3 g związku otrzymanego pod a) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 210 ml n-butanolu i 17,7 g wodorotlenku potasowego w ciągu 9 godzin w atmosferze azotu. Po pozostawieniu na noc w temperaturze pokojowej krystalizujący związek odsącza się, przemywa dobrze wodą, suszy i przekrystalizowuje z etanolu. Temperatura topnienia 190–191°C. Z butanolo-ego ługu macierzystego można jeszcze otrzymać dalszą porcję tej samej substancji.

c) 2-(2-hydroksyetylo)-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

Roztwór 5,3 g związku otrzymanego pod b) w 100 ml absolutnego etanolu zadaje się 20 ml 6,7-procentowego roztworu tlenku etylenu w absolutnym metanolu i ogrzewa się w autoklawie w ciągu 3 go-

dzin w temperaturze 85°C. W dalszym ciągu odparowuje się mieszaninę reakcyjną przy 15 mm Hg i pozostałość ogrzewa z 2,5 n metanolem w roztworze kwasu solnego w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w acetonie, przy czym krystalizuje chlorowodorek. Przekrystalizowuje się go dwukrotnie z etanolu. Bardzo drobne, spłśnione igły, o temperaturze topnienia 175–182°C (rozkład). Obojętny naftaleno-1,5 dwusulfonian topnieje po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 227–228°C.

Przykład XII. 5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

5 g 5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 (otrzymanego według przykładu XI b) ogrzewa się z 50 ml 2,5 n metanolem w roztworze kwasu solnego w ciągu 15 minut, pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odsącza się wytrącony osad i przekrystalizowuje go dwukrotnie z 95-procentowego etanolu. Chlorowodorek 5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyny krystalizuje z 1/4 mola wody krystalizacyjnej. Temperatura topnienia 175–178°C (rozkład).

Przykład XIII. 7-chloro-2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 7-chloro-2-metylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Do zawiesiny 8,02 g magnezu w 25 ml absolutnego czterowodorofuranu dodaje się ziarenko jodu i 5 ml roztworu 53,4 g bromobenzenu w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu. Ogrzewa się aż do rozpoczęcia reakcji, odstawia łaźnię grzejącą i resztę roztworu wkrapla się tak szybko, że roztwór reakcyjny stale wrze. W dalszym ciągu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do całkowitego rozpuszczenia magnezu (około 1 godziny), następnie oziębia się do temperatury pokojowej, dodaje 50 ml chlorku metylenu i ochładza następnie do temperatury –50°C. W tej temperaturze wkrapla się dobrze mieszając roztwór 23,6 g 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodor-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5 w 50 ml chlorku metylenu i miesza się w dalszym ciągu podczas 1 godziny w temperaturze 0–20°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do roztworu 80 g chlorku amonowego w 300 ml wody i 200 g lodu. Po trzykrotnej ekstrakcji chlorkiem metylenu suszy się połączone ekstrakty nad węglanem potasowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia 210–214°C (rozkład).

b) 7-chloro-2-metylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodor-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

5 g związku otrzymanego pod a) ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 25 ml 2,5-n metanolem w roztworze kwasu solnego. Odparowuje się w próżni i pozostałość przekrystalizowuje dwukrotnie z izopropanolu. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 217–222°C (rozkład).

Otrzymana z chlorowodoru zasada topnieje po krystalizacji z octanu etylu w temperaturze 120—123°C.

Stosowany jako materiał wyjściowy 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5 otrzymuje się w następujący sposób:

Ester metylowy kwasu 1-metylo-3-p-chlorofenylizoniipekonikotynowego (mieszanina stereoisomerów).

Do zawiesiny 51 g magnezu w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu dodaje się ziarenko jodu i 25 ml roztworu 421 g p-chlorobenzenu w 600 ml toluenu i 200 ml absolutnego czterowodorofuranu. Ogrzewa się tak długo, aż rozpocznie się reakcja, następnie odłącza się łąźnię grzejącą i wkrapla się tak szybko resztę roztworu, że roztwór reakcyjny stale wrze (około 1 godziny), przy czym temperatura wzrasta od 70 do 110°C. W dalszym ciągu ogrzewa się mieszaninę reakcyjną mieszając jeszcze 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną.

Po oziębieniu roztworu Grignarda do temperatury —15°C wkrapla się dobrze mieszając w ciągu 2 godzin roztwór 155 g estru metylenowego kwasu 1-metylo- $\Delta_3$ -izoniipekotynowego w 220 ml absolutnego toluenu pod powierzchnię roztworu Grignarda, miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze —15°C i następnie wlewa mieszaninę reakcyjną do roztworu 300 g chlorku amonowego w 1000 ml wody i 1000 g lodu. Po dodaniu 1000 ml eteru i przesączeniu przez wysokiej czystości ziemię okrzemkową oddziela się fazę organiczną, a fazę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie eterem. Wyciągi organiczne ekstrahuje się następnie za pomocą 2000 ml 1 n kwasu solnego oraz trzykrotnie 1000 ml wody, wyciągi wodne dobrze chłodząc alkaliczuje się ługiem sodowym, ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu w ogólnej ilości 2500 ml. Po wysuszeniu połączonych wyciągów siarczanem magnezu i odparowaniu rozpuszczalnika destyluje się pozostałość. Frakcję przechodzącą przy ciśnieniu 0,1 mm Hg w temperaturze 135—150°C destyluje się raz jeszcze w kolbach Vigreux. Mieszanina stereoisomerów przechodzi w temperaturze 118—125°C przy 0,02 mm Hg w postaci lekko żółto zabarwionego oleju.  $n_D^{25}$  1,5329.

7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5.

40 g otrzymanego estru metylowego ogrzewa się z 400 g kwasu polifosforowego w ciągu 4 godzin w temperaturze 180°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1000 ml wody, dodaje się lodu i alkaliczuje do wartości pH 8 za pomocą 40-procentowego ługu potasowego. Następnie ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną trzykrotnie eterem, suszy połączone ekstrakty węglanem potasowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się następnie w atmosferze azotu, przy czym związek przechodzi w temperaturze 120—128°C przy ciśnieniu 0,02 mm Hg w postaci żółtego oleju i krystalizuje po oziębieniu. Temperatura topnienia 82—84°C z heksanu. Związek szybko utlenia się w roztworze.

Chlorowodorek: Temperatura topnienia 220—223°C z etanolu (rozkład).

Przykład XIV. 2,7-dwumetylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2,7-dwumetylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

Otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie XIII a, przy czym stosuje się 21,5 g 2,7-dwumetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynonu-5.

Temperatura topnienia 189—191°C z octanu etylu.

b) 2,7-dwumetylo-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

Otrzymuje się ją analogicznie jak w przykładzie XIII b. Chlorowodorek z etanolu topnieje w temperaturze 220—230°C (rozkład).

Stosowany jako materiał wyjściowy 2,7-dwumetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5 otrzymuje się w taki sam sposób jak 7-chloro-2-metylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5 (przykład XIII).

Ester metylowy kwasu 1-metylo-3-p-toliloizoniipekotynowego (mieszanina stereoisomerów).

Otrzymuje się z 376 g p-bromotoluenu i 155 g estru metylowego kwasu 1-metylo- $\Delta_3$ -izoniipekotynowego. Temperatura wrzenia 125—130°C przy 0,08 mm Hg.  $n_D^{22}$  1,5215

2,7-dwumetylo-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynon-5.

Temperatura topnienia 90—91°C, z octanu etylu.

Przykład XV. 2-benzyl-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna.

a) 2-benzyl-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-5

5 g 5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 (przykład XI b), 2,8 g chlorku benzylu 3 ml trójetyloaminy i 100 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje roztwór w próżni i uciera pozostałość z rozcieńczonym ługiem sodowym i chlorkiem metylenu. Wyciągi w chlorku etylu przemywa się wodą, suszy na siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się następnie kilkakrotnie z izopropanolu. Temperatura topnienia 139—141°C.

b) 2-benzyl-5-fenyl-1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyna

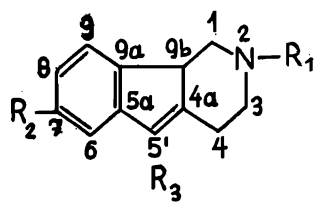
4,5 g związku otrzymanego pod a) ogrzewa się z 25 ml 2,5 n metanolowego roztworu kwasu solnego w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje chlorowodorek, o temperaturze topnienia (po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu) 212—214°C (rozkład).

#### Zastrzeżenia patentowe

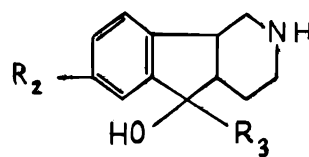
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,3,4,9b-czterowodoro-2H-indeno [1,2-c] pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, hydroksyalkilo-

- wy lub benzyłowy,  $R_2$  — atom wodoru, chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, a  $R_3$  — oznacza grupę benzyłową, pirydyłową, pirydyłometyłową, tienylową lub grupę fenyłową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, grupą metoksyłową lub metylo-
- znamienny tym**, że 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c]pirydynę-5 o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_2$  ma wyżej podane znaczenie, a  $R'_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy lub benzyłowy, poddaje się reakcji ze związkiem metalo-
- organicznym o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_3$  ma wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom litu lub resztę chlorowcomagnezową, produkt reakcji hydrolizuje się, powstałą pochodną 1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-5 o ogólnym wzorze 4, w którym  $R'_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dehydratacji, przy czym powstają związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy lub benzyłowy, albo jeżeli  $R'_1$  we wzorze 4 oznacza rodnik metylowy, związek o wzorze 4 traktuje się estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego, w powstałej pochodnej 2-alkoksykarbonyłowej odszczepia hydrolitycznie grupę alkoksykarbonyłową i powstały drugorzędowy związek aminowy o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dehydratacji, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, albo też drugorzędowy związek aminowy o wzorze 5 poddaje się reakcji z czynnikiem hydroksyalkilującym lub halogenkiem benzyłowym, a następnie otrzymany związek poddaje się dehydratacji, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub benzyłową, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich addycyjne sole z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się związek o wzorze 4, w którym  $R'_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla,  $R_2$  oznacza atom wodoru, a  $R_3$  oznacza grupę benzyłową, pirydyłową-(2), pirydylo-(2)-metyłową lub fenyłową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca,

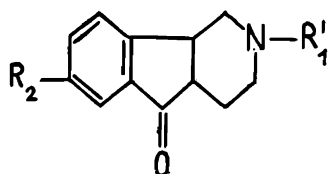
- niższym rodnikiem alkilowym, grupą metoksyłową lub grupą metylo-
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się związek o wzorze 4, w którym  $R'_1$  oznacza rodnik metylowy,  $R_2$  — atom wodoru, a  $R_3$  — grupę fenyłową, benzyłową lub pirydylo-(2)-metyłową.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się związek o wzorze 4, w którym  $R'_1$  oznacza rodnik metylowy,  $R_2$  — atom wodoru, a  $R_3$  oznacza grupę p-chlorofenyłową, m-chlorofenyłową, o-tolilową, p-metoksyfenylową, p-metylotiofenylową, 2-tienylową lub grupę pirydyłową-(2).
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się związek o wzorze 4, w którym  $R'_1$  oznacza niższy rodnik alkilowy,  $R_2$  — atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, a  $R_3$  — grupę benzyłową, pirydyłową, pirydyłometyłową, tienylową lub fenyłową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, grupą metoksyłową lub tienylową.
6. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się 7-chloro-2-metylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-(5) lub 2,7-dwumetylo-5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-(5).
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dehydratacji bezpośredniej lub po uprzednim traktowaniu czynnikiem hydroksyalkilującym poddaje się związek o wzorze 5, w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru lub chlorowca albo niższy rodnik alkilowy, a  $R_3$  — grupę benzyłową, pirydyłową, pirydyłometyłową, tienylową lub fenyłową ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, grupą metoksyłową lub metylo-
8. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się produkt reakcji 5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynolu-(5) z tlenkiem etylenu.
9. Sposób według zastrz. 1 i 7, **znamienny tym**, że dehydratacji poddaje się 5-fenyl-1,2,3,4,4a,9b-sześciowodoro-5H-indeno [1,2-c] pirydynol-(5).



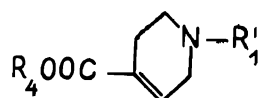
Wzór 1



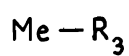
Wzór 5



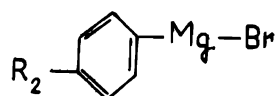
Wzór 2



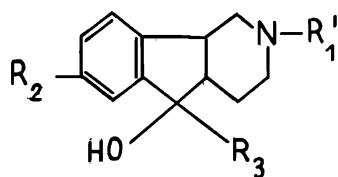
Wzór 6



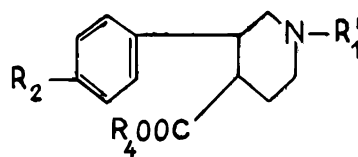
Wzór 3



Wzór 7



Wzór 4



Wzór 8