

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

81357

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.09.1970 (P. 143334)

Pierwszeństwo: 23.09.1969
23.04.1970 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.03.1976

MKP C07d 39/00
C07d 29/38

Int. Cl.²
C07D 221/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Anton Ebnöther, Jean-Michel Bastian, Erwin Rissi
Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indenol1,2-clpirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indenol1,2-clpirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, albo rodnik aryłowy ewentualnie monopodstawiony atomem chloru, bromu, fluoru, grupą metoksyłową, grupą metylotio, albo niższym rodnikiem alkilowym, a A oznacza rodnik alkilowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 1—4 atomów węgla.

Sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się przez alkilowanie związku o wzorze 2.

Według wynalazku postępuje się na przykład tak, że związek o wzorze 2 lub jego sole poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3, w którym R_1 i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę kwasową reaktywnego estru, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku i w obecności środka wiążącego kwasy albo b) w przypadku otrzymywania związków o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 4, w której R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe zawierające 1—2 atomy węgla, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 2 lub jego sole poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, albo c) w przypadku otrzymywania związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza trzeciorzędowy niższy rodnik alkilo-

2

wy albo rodnik aryłowy ewentualnie monopodstawiony atomem chloru, bromu, fluoru, grupą metoksyłową, grupą metylotio albo niższym rodnikiem alkilowym, a A oznacza grupę o wzorze 5, w której R_2 ma wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 2 lub jego sole poddaje się reakcji z formaldehydem i związkiem o wzorze 3b, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w słabo kwaśnym środowisku i w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku w warunkach reakcji Mannicha.

Proces według punktu a) można prowadzić na przykład w ten sposób, że związek o wzorze 2 lub jego sole poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X oznacza zwłaszcza atom chloru, bromu, rodnik metylowy albo grupę p-toluenosulfonową, w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w aromatycznym węglowodorze, takim jak toluen lub benzen, albo w chlorowanym węglowodorze, takim jak chloroform lub czterochlorek węgla albo w niższym dwualkilamidzie niższego kwasu karboksylowego, takim jak dwumetyloformamid i w obecności środka wiążącego kwasy, na przykład węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodowy lub potasowy, albo w obecności trzeciorzędowej zasady, takiej jak trójetiloamina, albo w nadmiarze związku o wzorze 2 w temperaturze 40—100°, ewentualnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Sporządza się na przykład zawiesinę związku o wzorze 2 i węglanu potasowego w dwumetylofor-

mamidzie i dodaje roztwór związku o wzorze 3 w tym samym rozpuszczalniku mieszając w podwyższonej temperaturze na przykład w temperaturze 70°. Po zakończeniu reakcji wyodrębnia się i oczyszcza produkt reakcji według znanych metod.

Proces według punktu b) można prowadzić na przykład w ten sposób, że związek o wzorze 2 lub jego sole poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3a w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, takim jak etanol lub w niższym dwualkilamidzie niższego kwasu karboksylowego, takim jak dwumetyloformamid, korzystnie w podwyższonej temperaturze, na przykład od 50° do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej i ewentualnie w obecności zasady organicznej, takiej jak trójetylamina i/ albo silnie alkalicznego katalizatora, na przykład wodorotlenku benzylotrójetylaminowego.

Rozpuszcza się na przykład związek o wzorze 2 i związek o wzorze 3a w etanolu i ogrzewa się w ciągu około 2 godzin w temperaturze 80°. Po zakończeniu reakcji produkt reakcji według znanych metod wyodrębnia się i oczyszcza.

Reakcję związku o wzorze 2 lub jego soli z formaldehydem i związkiem o wzorze 3b prowadzi się na przykład w podwyższonej temperaturze, korzystnie od temperatury 50° do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się zwłaszcza niższy alkohol, taki jak etanol, w przypadku gdy R₁ oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy. Jeśli R₁ oznacza trzeciorzędowy niższy rodnik alkilowy, to jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie lodowaty kwas octowy. Wyodrębnianie produktu reakcji prowadzi się według znanych metod.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i odwrotnie.

Niższe grupy alkilowe stanowiące podstawnik R₁ oraz stanowiące podstawniki rodnika aryłowego zawierają korzystnie 1—4 atomów węgla. Oznaczony przez A rodnik alkilenowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym zawiera korzystnie 1—3 atomów węgla. Oznaczony przez R₁ rodnik cykloalkilowy zawiera zwłaszcza 5—6 atomów w pierścieniu.

Związki o wzorze 1 są nowe, mają one interesujące właściwości farmakodynamiczne i mogą być zastosowane jako środki lecznicze. Wykazują one w licznych doświadczeniach na myszach i kotach działanie hamujące agresję. Hamują one agresję wywołaną przez szok i przez izolację u myszy i działanie agresywne u kotów wywołane przez podrażnienie mózgu prądem elektrycznym. Specyficzność tego działania ma tę zaletę, że przy dawkach wywołujących działanie hamujące agresję nie obserwuje się jeszcze ogólnego tłumienia regulacji ośrodkowej. W odróżnieniu od znanych środków psychotropowych związki te wykazują przede wszystkim wybitne działanie hamujące agresję ofensywną.

Stosowane dawki zmienia się naturalnie w zależności od rodzaju substancji, zaleceń i lezonego stanu. Ogólnie najbardziej zadowalające wyniki osiągnięto w testach na zwierzętach stosując dawki 0,2—1,0 mg na kilogram wagi ciała, dawkę taką

można podać w zależności od potrzeb w 2—3 porcjach, albo także w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi 2—200 mg. Przy stosowaniu doustnym dawka dzienna wynosi około 0,6—100 mg związku o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników.

Dla średnich wartości dawki wykazują także właściwości hamujące ruch, jak zauważono to w badaniach reakcji ucieczki na szczurach.

Stosowane dawki zmienia się naturalnie w zależności od rodzaju substancji, zaleceń i lezonego stanu. Ogólnie jednakże najlepsze wyniki w testach na zwierzętach osiąga się przy dawce dziennej 20—25 mg na kilogram ciężaru ciała, dawki te można stosować w zależności od potrzeb w 2—3 częściach lub także w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 5—500 mg. W doustnym stosowaniu dawka dzienna wynosi około 2—250 mg związku o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników. Posiadają one, jak wykazano to w doświadczeniach na myszach ośrodkowe działanie hamujące (zahamowanie czynności ruchowych, test obrotowy i potęgowanie działania pentothalu).

Stosowane dawki zmienia się naturalnie w zależności od rodzaju substancji, zaleceń i lezonego stanu. Ogólnie jednakże najlepsze wyniki osiągnięto w testach na zwierzętach przy dawce dziennej 2,0—35 mg na kilogram wagi ciała; dawki te można stosować w zależności od potrzeb w 2—3 częściach lub także w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 5—500 mg. W doustnym stosowaniu dawka dzienna wynosi około 2—250 mg związku o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników.

Ze względu na właściwości hamujące agresję związki te mogą znaleźć zastosowanie przy wszystkich zachorowaniach psychicznych, którym towarzyszy jawna lub ukryta agresja. Przewiduje się zastosowanie ich przy nabytych lub wrodzonych zaburzeniach osobowości, a także przy zapobieganiu i leczeniu chorób umysłowych.

Jako środki lecznicze można stosować te nowe związki ewentualnie ich rozpuszczalne w wodzie fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami w czystej postaci bądź w odpowiedniej postaci leku z farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi.

Otrzymywanie związków wyjściowych jest znane albo można je otrzymać według znanych sposobów, ewentualnie analogicznie do znanych sposobów.

W przytoczonych poniżej przykładach, które wynalazek bliżej wyjaśniają nie ograniczając jednakże jego zakresu, dane temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

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

Mieszaninę 20,6 g 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, 18,4 g węglanu potasowego i 10,7 ml chloroacetonu w 130 ml suchego chloroformu ogrzewa się do wrzenia mieszając w ciągu 17 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przesącza się i przesącza przemycia wodą. Suszy się nad siarczanem magnezu, odparowuje rozpuszczalnik i rozpuszcza pozostałość w etanolu. Za-

daje się wyliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się bez dalszego oczyszczania czysty chlorowodorek 2-acetonylo-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 214—215°.

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

Zawiesinę 15,8 g chlorowodoru 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i 21,65 g węgla potasu w 60 ml dwumetyloformamidu zadaje się wkraplając i mieszając w temperaturze 70° roztworem 12,2 g chlorku fenacylu w 25 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę pozostawia się jeszcze przez godzinę w temperaturze 70° i wlewa się następnie do 1000 ml wody. Za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu doprowadza się do odczynu silnie alkalicznego, ekstrahuje benzenem i suszy ekstrakt nad siarczanem magnezu. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w etanolu i zadaje się wyliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego. Po rozcieńczeniu eterem do słabego zmętnienia pozostawia się mieszaninę do powolnej krystalizacji. Otrzymuje się czysty chlorowodorek 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2-(2-ketofenetylo)-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 202—205° (z rozkładem).

Analogicznie jak opisano w przykładzie II, można także otrzymać następujące związki o wzorze 1 (przykłady III—IV):

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 184—186° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia wodorofumaranu 185—186° (z rozkładem) po poprzedzającym topnieniu w temperaturze 144°.

Temperatura topnienia metanosulfonianu 160,5—161,5° (z rozkładem).

Temperatura topnienia chlorowodoru 164—166° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 180—182° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 176—178° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 193—194° (z rozkładem).

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

Zawiesinę 18,0 g chlorowodoru 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, 28,1 g węgla potasu i 1,3 g jodku potasu w 200 ml dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze 50°

i zadaje się wkraplając w ciągu 2 godzin roztworem 13,2 g 1-chloro-4-metylopentanonu-3. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze 50°C i następnie rozcieńcza się 500 ml benzenu. Ekstrahuje się trzy razy wodą, suszy fazę organiczną nad siarczanem magnezu i odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i zadaje się wyliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu otrzymanego surowego produktu z mieszaniny metanolu i eteru otrzymuje się chlorowodorek substancji podanej w tytule o temperaturze topnienia 180—182° (z rozkładem).

Analogicznie jak opisano w przykładzie VIII można także otrzymać następujące związki o wzorze 1 (przykład IX i X)

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 186—188°.

Przykład X. 2-(4-p-fluorofenetylo-4-ketobutylo)-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna.

Temperatura topnienia chlorowodoru 227—229°.

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

Do roztworu 18,0 g chlorowodoru 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i 20,0 g trójetyloaminy w 100 ml dwumetyloformamidu dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 50°C roztwór 19,6 g 1-chloro-3-cyklopentylopropionu-3 w 50 ml dwumetyloformamidu. Następnie pozostawia się mieszaninę reakcyjną na okres 10 minut w takiej samej temperaturze i następnie rozcieńcza się benzenem. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się cztery razy wodą i suszy organiczną fazę nad siarczanem magnezu. Odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w metanolu i zadaje się wyliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego i eteru. Otrzymany produkt krystaliczny przekrystalizowuje się raz jeszcze z mieszaniny metanolu i eteru. Temperatura topnienia chlorowodoru 196—198° (z rozkładem).

Analogicznie jak opisano w przykładzie XI można otrzymać także następujące związki o wzorze 1 (przykłady XII—XVI).

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 194—196° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 199—202° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 233—235° (z rozkładem) z mieszaniny izopropanolu i wody.

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

Temperatura topnienia chlorowodoru 230—232° (z rozkładem) z metanolu.

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

Temperatura topnienia chlorowodorku 221—223° (z etanolu).

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

Roztwór 10,0 g 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i 4,54 g metylowinyloketonu w 150 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 80°. Odparowuje się do sucha, rozpuszcza pozostałość ponownie w małej ilości etanolu i zadaje wyliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego. Otrzymany osad przekrystalizowuje się z etanolu i otrzymuje się czysty chlorowodorek 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2-(3-ketobutylo)-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 164—166° (z rozkładem).

Analogicznie jak opisano w przykładzie XVII można otrzymać następujące związki o wzorze 1 (przykłady XVIII—XX).

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

Temperatura topnienia chlorowodorku 193—194° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodorku 196—198° (z rozkładem).

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

Temperatura topnienia chlorowodorku 194—196° (z rozkładem).

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

Roztwór 14,5 g 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i 7,9 izopropenylometyloketonu w 150 ml etanolu pozostawia się na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie na okres 2 godzin w temperaturze 80°C. Odparowuje się etanol, rozpuszcza pozostałość w benzenie i przesącza przez warstwę tlenku glinu. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu roztworu benzenowego rozpuszcza się w acetonie i zadaje wyliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu otrzymanego surowego chlorowodorku z etanolu otrzymuje się chlorowodorek substancji podanej w tytule w czystej postaci o temperaturze topnienia 180—182° (z rozkładem).

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

Analogicznie jak opisano w przykładzie XXI otrzymuje się chlorowodorek substancji podanej w tytule o temperaturze topnienia 176—178° (z rozkładem).

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

Do roztworu 18,0 g chlorowodorku 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny i 9,05 g trójetyloaminy w 150 ml dwumetyloformamidu dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 60°C roztwór 13,7 g izobutylowinylloketonu w 30 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę pozostawia się na

okres 20 minut w tej temperaturze i następnie rozcieńcza się 500 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się ponownie wodą i suszy fazę organiczną nad siarczanem magnezu. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w metanolu i zadaje wyliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego oraz eterem. Wytrącony krystaliczny osad przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i eteru. Temperatura topnienia chlorowodorku 184—186° (z rozkładem).

Analogicznie jak opisano w przykładzie XXIII można otrzymać także następujące związki o wzorze 1 (przykłady XXIV—XXVI).

Przykład XXIV. 2-(3-p-chlorofenilo-3-ketopropilo)-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Pozostałość otrzymaną po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w metanolu i zadaje wyliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego oraz eterem. Tak otrzymany surowy chlorowodorek przeprowadza się za pomocą roztworu węgla potasu i ekstrakcji chloroformem w wolną zasadę i tę oczyszcza się przez dwukrotną krystalizację z mieszaniny benzenu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 96—99°.

Przykład XXV. 2-(3-p-bromofenilo-3-ketopropilo)-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Wyodrębnianie jak w przykładzie XXIV. Temperatura topnienia 120—124° (z mieszaniny benzenu i eteru naftowego).

Przykład XXVI. 1,3,4,9b-czterowodoro-2-(3-p-metoksyfenilo-3-ketopropilo)-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Wyodrębnianie jak w przykładzie XXIV. Temperatura topnienia 95—97° (z mieszaniny benzenu i eteru naftowego).

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

Zawiesinę 7,0 g chlorowodorku 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, 4,9 g acetofenonu i 9,5 paraformaldehydu w 120 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia mieszając w ciągu 18 godzin. Przesącza się mieszaninę reakcyjną, odparowuje przesącz do sucha i krystalizuje pozostałość z mieszaniny etanolu i eteru naftowego otrzymując chlorowodorek o temperaturze topnienia 184—185°.

Przykład XXVIII. 2-(3-p-fluorofenilo-3-ketopropilo)-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Mieszaninę 18,0 g chlorowodorku 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, 10,2 g p-fluoroacetofenonu i 2,75 g paraformaldehydu w 75 ml etanolu ogrzewa się mieszając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się jeszcze 2,75 g paraformaldehydu, ogrzewa się do wrzenia jeszcze przez godzinę pod chłodnicą zwrotną i dodaje się następnie 5,5 g formaldehydu. Reakcję prowadzi się 4 godziny w temperaturze wrzenia i potem chłodzi się lodem. Wytrącony krystaliczny osad oczyszcza się dalej przez dwukrotne przekrystalizowanie z mieszaniny etanolu i wody i jednorazowe przekrystalizowanie z

metanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 200—203°.

Analogicznie jak opisano w przykładzie XXVIII można otrzymać następujące związki o wzorze 1 (przykłady XXIX—XXXIV).

Przykład XXIX. 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2-(3-keto-3-m-tolilopropilo)-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Temperatura topnienia chlorowodoru 180—182° (z rozkładem).

Przykład XXX. 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-(3-keto-3-o-tolilopropilo)-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Surowy chlorowodorek otrzymany w reakcji przeprowadza się przez potraktowanie roztworem węglanu potasu i ekstrakcję chloroformem w surową zasadę. Roztwór tej surowej zasady w acetonie zadaje się wyliczoną ilością kwasu maleinowego i oczyszcza wytrącony krystaliczny produkt przez dwukrotne przekrystalizowanie z 90% metanolu. Temperatura topnienia wodoromaleinianu 166—168° (z rozkładem).

Przykład XXXI. 1,3,4,9b-czterowodoro-2-(3-m-metoksifynylo-3-ketopropilo)-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Temperatura topnienia chlorowodoru 183—185° (z rozkładem); po krystalizacji z 95% etanolu.

Przykład XXXII. 2-(3-p-chlorofenylo-3-ketopropilo)-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Otrzymany z reakcji surowy chlorowodorek przeprowadza się przez potraktowanie roztworem węglanu potasu i ekstrakcję chloroformem w wolną zasadę, a tę oczyszcza się przez dwukrotne przekrystalizowanie z mieszaniny benzenu i eteru nadtowego. Produkt o temperaturze topnienia 96—99°.

Przykład XXXIII. 2-(3-p-bromofenylo-3-ketopropilo)-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyna

Temperatura topnienia 120—124°, postępowanie jak w przykładzie XXXII.

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

Temperatura topnienia 95—97° (postępowanie jak w przykładzie XXXII).

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

Mieszaninę 18,0 g chlorowodoru 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, 10,6 g pinakoliny i 24,4 g paraformaldehydu w 100 ml kwasu octowego lodowatego ogrzewa się mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze 120°C.

Potem odparowuje się mieszaninę reakcyjną do sucha i rozpuszcza się pozostałość w wodzie. Alkalizuje się przez dodanie stałego węglanu potasu i ekstrahuje benzenem. Otrzymaną po odparowaniu wysuszonych ekstraktów benzenowych surową zasadę rozpuszcza się w acetonie i zadaje wyliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego. Wytrącony krystaliczny osad w celu dalszego oczyszczania przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i eteru. Temperatura topnienia chlorowodoru 193—194° (z rozkładem).

Związek o wzorze 2 stosowany jako produkt wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób:

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

Do zawiesiny 32,2 g 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2-metylo-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydynonu w 300 ml absolutnego eteru wkrapla się mieszając w temperaturze —30° 100 ml 4,4% eterowego roztworu metylolitu. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze —20°, zadaje mieszaninę reakcyjną chłodząc lodem i w atmosferze azotu kroplami 90 ml 20% roztworu chlorku amonowego i ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem magnezu; siarczan magnezu oddziela się drogą sączenia i przesącz odparowuje do sucha. Z pozostałości stanowiącej krystaliczny surowy produkt otrzymuje się po dwukrotnej krystalizacji z eteru izopropylowego czysty 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2,5-dwumetylo-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydynol o temperaturze topnienia 132—134°.

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

Roztwór 14 g 1,3,4,4a,5,9b-sześciowodoro-2,5-dwumetylo-5(2H)-indeno[1,2-c]pirydynolu w 200 ml 5n etanolowego roztworu chlorowodoru ogrzewa się w ciągu 15 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór odparowuje się do sucha. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu pozostałości z izopropanolu otrzymuje się czysty chlorowodorek 1,3,4,9b-czterowodoro-2,5-dwumetylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o temperaturze topnienia 203—205° (rozkład).

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

Do roztworu 21 g 1,3,4,9b-czterowodoro-2,5-dwumetylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 90 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając 68,8 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin i następnie roztwór reakcyjny ochłodzony do temperatury pokojowej ekstrahuje się dwukrotnie wodą i jednorazowo 2n kwasem solnym. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i otrzymuje czystą 2-etoksykarbonylo-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydynę o temperaturze wrzenia 143—145°/0,02 tor.

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

Roztwór 11,7 g 2-etoksykarbonylo-1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny w 120 ml n-butanolu zadaje się 12 g stałego wodorotlenku potasowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w wyparce obrotowej, roztwarza pozostałość w wodzie i roztwór ponownie ekstrahuje chloroformem. Wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem magnezu i następnie odparowuje. W celu przeprowadzenia tak otrzymanej surowej zasady w chlorowodorek pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w etanolu i zadaje obliczoną ilością etanolowego roztworu kwasu solnego. Roztwór odparowuje się do sucha i dwukrotnie krystalizuje z mieszaniny etanol/eter. Czysty chlorowodorek 1,3,4,9b-cztero-

wodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny ma temperaturę topnienia 182—184°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy albo rodnik aryłowy ewentualnie monopodstawiony atomem chloru, bromu, fluoru, grupą metoksyłową, metylotio lub niższym rodnikiem alkilowym, a A oznacza rodnik alkilenowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym zawierający 1—4 atomów węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 lub jego sole alkiluje się w znany sposób i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 lub jego sole alkiluje się za pomocą związków o wzorze 3, w którym R_1 i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę kwasową reaktywnego estru, w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji i w obecności środka wiążącego kwas i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydynam poddaje się reakcji z 1-bromo-3-butanolem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 4, w której R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—2 atomach węgla, a R_1 ma znaczenie

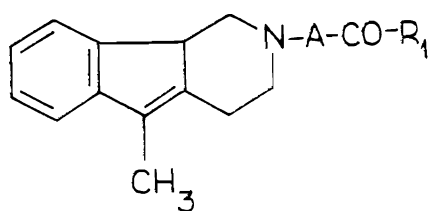
wyżej podane, związek o wzorze 2 lub jego sole alkiluje się za pomocą związków o wzorze 3a, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2-(3-ketobutylo)-2H-indeno[1,2-c]pirydyny, 1,3,4,9b-czterowodoro-5-metylo-2H-indeno[1,2-c]pirydynam poddaje się reakcji z metylowinyloketonem.

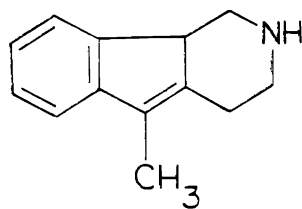
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza trzeciorzędowy niższy rodnik alkilowy lub grupę fenylową ewentualnie jednopodstawioną chlorem, bromem, fluorem, grupą metoksyłową, metylotio lub niższym rodnikiem alkilowym, a A oznacza grupę o wzorze 5, w której R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla, związek o wzorze 2 lub jego sole alkiluje się w warunkach reakcji Mannicha za pomocą formaldehydu i związku o wzorze 3b, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, w środowisku obojętnym lub słabo kwaśnym, w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się niższy alkohol w przypadku, gdy R_1 w związku o wzorze 3b oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową.

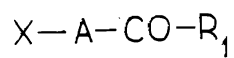
8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik stosuje się lodowaty kwas octowy w przypadku, gdy R_1 w związku o wzorze 3b oznacza trzeciorzędowy niższy rodnik alkilowy.



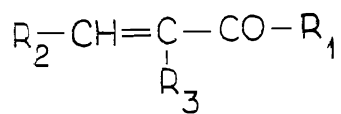
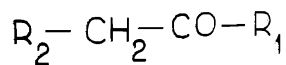
WZOR 1



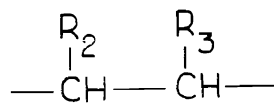
WZOR 2



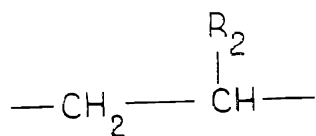
WZOR 3

WZOR 3 α 

WZOR 3b



WZOR 4



WZOR 5

ERRATA

Strona 3, łam 5, wiersz 30
jest: (przykłady III—IV)
powinno być: (przykłady III—VII)