



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132478**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D 221/16

(21) Patentsøknad nr. 1707/70

(22) Inngitt 05.05.70

(23) Løpedag 05.05.70

(41) Alment tilgjengelig fra 09.11.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 11.08.75

(30) Prioritet begjært 07.05.69, 11.12.69, 05.02.70, Sveits,  
nr. 6967/69, 18424/69, 1651/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive syreaddisjonssalter av 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno (1,2-c) pyridiner.

(71)(73) Søker/Patenthaver SANDOZ A.G.,  
Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel,  
Sveits.

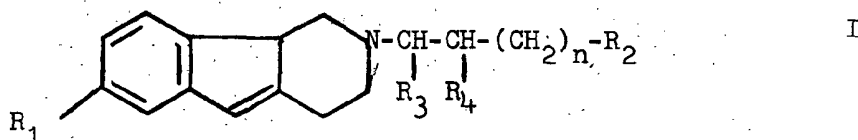
(72) Oppfinner EBNÖTHER, Anton, Arlesheim,  
BASTIAN, Jean-Michel, Birsfelden,  
RISSI, Erwin, Basel,  
Sveits.

(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,  
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

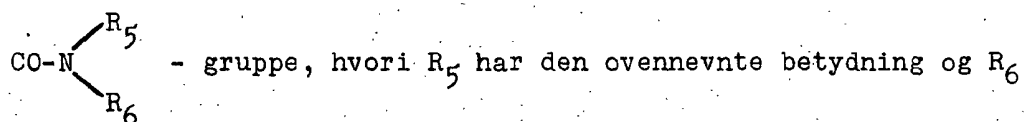
(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 123849

132478

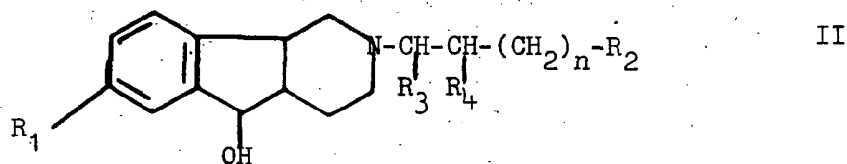
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive syreaddisjonssalter av 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno(1.2-c)pyridiner med den generelle formel I



hvor  $R_1$  betyr hydrogen, en lavere alkylgruppe, fluor, brom eller klor,  $R_2$  betyr cyangruppen, en  $\text{COO-R}_5$ -gruppe, hvor  $R_5$  står for hydrogen eller en lavere alkylgruppe, eller en



står for hydrogen eller en lavere alkylgruppe,  $R_3$  og  $R_4$  betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe og  $n$  står for 0 til 3, og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at vann avspaltes fra en forbindelse med den generelle formel II



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $n$  har den ovennevnte betydning, og eventuelt, når  $R_2$  i utgangsmaterialet med formel II har en av de øvrige betydninger mens det ønskes et sluttprodukt hvor  $R_2$  betyr en karboksylgruppe eller henholdsvis en  $\text{COOR}_7$ -gruppe, hvor  $R_7$  står for en lavere alkylgruppe, kan disse forbindelser også oppnås ved at substituenten  $R_2$  samtidig eller deretter hydrolyseres eller henholdsvis forestres.

## 132478

Forbindelsene med formel I er stabile i form av sine syreaddisjonssalter. Foreligger de derimot som fri baser, skjer en omleiring under vandring av dobbeltbindingen fra 4a, 5 til 4a, 9b-stillingen. Det anvendes derfor for vannavspaltingen fortrinnsvis sterke syrer, som med forbindelsene med formel I gir krystalliserte salter, eller klorider, bromider eller jodider av sterke syrer, hvis under vannavspaltingen dannede reaksjonsprodukter gir krystalliserte salter med forbindelsene med formel I.

Klorider, bromider eller jodider av sterke syrer kan bare anvendes for vannavspalting når R<sub>2</sub> ikke står for COOH-gruppen, da i dette tilfelle karboksylgruppen omsettes til den tilsvarende syrehalogenid-gruppen.

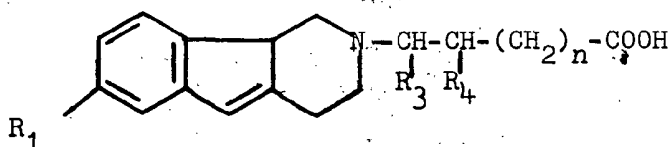
Eksempler på for vannavspaltingen brukbare sterke syrer er mineralysyrer (f.eks. i vandig eller alkoholisk løsning) som saltsyre, hydrogenbromid, hydrogenjodid, svovelsyre, eller organiske syrer, f.eks. organiske sulfonsyrer som metansulfonsyre, benzensulfonsyre og naftalen-1,5-disulfonsyre. Som halogenid av en sterk syre kan f.eks. anvendes tionylklorid.

For vannavspaltingen behandles hydroksyforbindelsene med formel II - som fri baser eller i form av sine syreaddisjonssalter, f.eks. som hydroklorid - i løpet av omtrent 1 minutt til 24 timer, fortrinnsvis i 15 minutter til 2 timer, ved fra romtemperatur til koketemperatur for reaksjonsblandingen eventuelt i et under reaksjonsbetingelsene inert løsningsmiddel, med sterke syrer eller klorider, bromider eller jodider av sterke syrer. Reaksjonsblandingen inndampes deretter til tørrhet og de dannede syreaddisjonssalter av forbindelsene med den generelle formel I renses eventuelt etter kjente metoder.

Alt etter valg av reaksjonsbetingelser kan ved vannavspaltingen substituenten på nitrogenatomet forbli uforandret eller eventuelt undergå en reaksjon. Således kan f.eks. forbindelsene med formel Ia

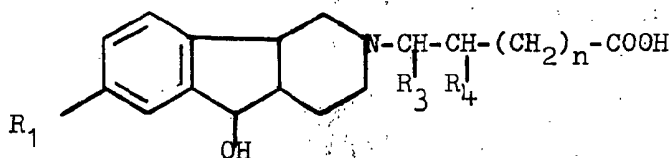
132478

Ia



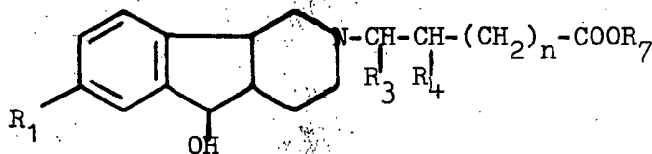
hvor  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  og  $n$  har den ovennevnte betydning, ikke bare fremstilles fra forbindelser med formel IIc

IIc



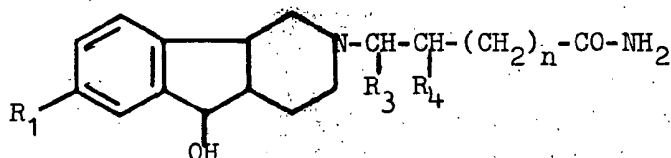
hvor  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  og  $n$  har den ovennevnte betydning, men også fra forbindelser med formel IIId

IIId



hvor  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_7$  og  $n$  har den ovennevnte betydning, henholdsvis fra forbindelser med formler IIe

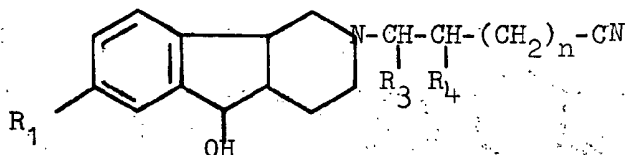
IIe



og fra forbindelser med formel IIIf

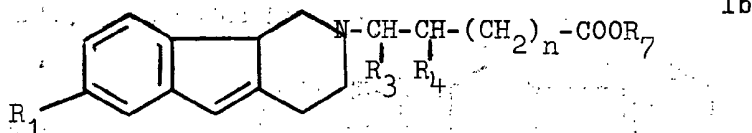
132478

II f



hvor  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $n$  har den ovennevnte betydning.

Ønskes som sluttprodukter forbindelser med formel Ib.



Ib

hvor  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  og  $n$  har den ovennevnte betydning, så gjennomføres vannavspaltingen med syrer eller klorider, bromider eller jodider av sterke syrer, fordelaktig under utelukkelse av vann, f.eks. i den tilsvarende vannfri alkohol. Derved kan en eventuelt tilstedeværende amid- eller cyangruppe først hydrolyseres til en karboksylgruppe og deretter forestres. Forestringen av amid-, cyan- eller karboksylgruppen kan imidlertid også foregå samtidig med vannavspaltingen.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen kan f.eks. gjennomføres på følgende måte:

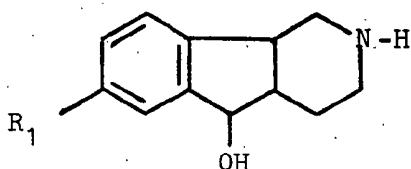
En hydroksyforbindelse med formel II oppvarmes sammen med en sterk syre eller kloridet, bromidet eller jodidet av en sterk syre i løpet av omtrent en halv time til koking under tilbakeløp. Det dannede syreaddisjonssalt av forbindelsen med formel I faller oftest ut allerede under oppvarmingen eller ved avkjølingen av reaksjonsblandingen som et krystallinsk bunnfall. Ellers inndampes reaksjonsløsningen til begynnende krystallisering henholdsvis tørrhet. Det frafiltrerte henholdsvis som rest tilbakeblivende råprodukt kan renses etter kjente metoder.

132478

De med  $R_1$ ,  $R_3$  og  $R_4$  symboliserte lavere alkylgrupper inneholder fortrinnsvis av 1 til 4 karbonatomer og betyr spesielt metylgruppen. De ved  $R_5$  og  $R_6$  symboliserte alkylgrupper består fortrinnsvis av 1 til 6 karbonatomer, spesielt 1 til 3 karbonatomer.

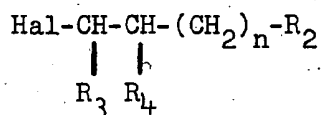
Utgangsproduktene med formel II er nye og kan erholdes ved at

a') forbindelser med formel III



III

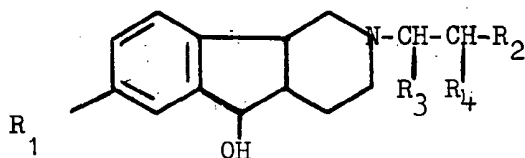
hvori  $R_1$  har den ovennevnte betydning, omsettes i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel med forbindelser med formel IV



IV

hvori  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $n$  har den ovennevnte betydning og Hal står for klor, brom eller jod, eller

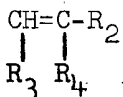
b') for fremstilling av forbindelser med formel IIg



IIg

hvori  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  har den ovennevnte betydning, omsettes forbindelser med formel III med akrylsyre eller akrylsyderivater med formel V

132478



V

hvor  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_4$  har den ovennevnte betydning.

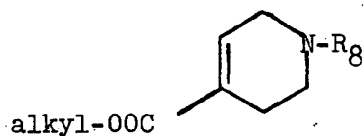
Fremgangsmåten a') kan f.eks. gjennomføres ved at en forbindelse med formel III i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel og i et under reaksjonsbetingelsene inert løsningsmiddel, f.eks. i et di-lavere alkylkarboksylsyreamid som f.eks. dimetylformamid ved forhøyet temperatur, f.eks. ved  $130^\circ\text{C}$ , omsettes med en forbindelse med formel IV idet reaksjonen er avsluttet etter omtrent 2 timer. Som basisk kondensasjonsmiddel kan anvendes f.eks. et alkalimetallkarbonat som natrium eller kaliumkarbonat, eller en ekvivalent av forbindelsen med formel III i overskudd. Reaksjonsproduktet kan renses etter kjente metoder og også uten ytterligere rensing videreforarbeides direkte.

Omsetningen av en forbindelse med formel III med en forbindelse med formel V etter fremgangsmåten b') kan f.eks. gjennomføres ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved koketemperaturen for reaksjonsblandingen, under tilbakelöp, eventuelt i et under reaksjonsbetingelsene inert løsningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol som metanol eller etanol. Omsetningen varer omtrent fra 2 til 16 timer. Det erholdte produkt kan isoleres etter kjente metoder og renses f.eks. ved krystallisering eller kan videreforarbeides direkte.

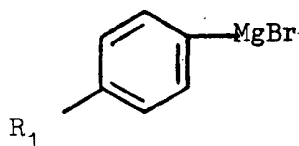
De for fremstilling av forbindelsene med formel II nödvendige utgangsprodukter er delvis kjente og kan fremstilles på følgende måte:

Forbindelsene med formel III lar seg fremstille ved at tetrahydroisonikotinsyreester med formel VI

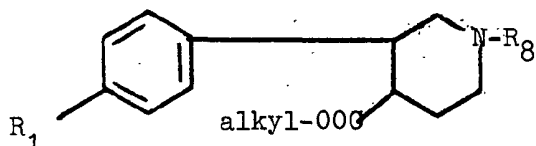
132478



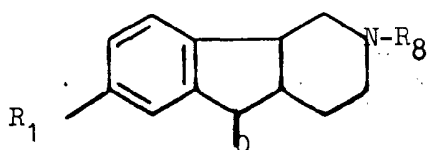
hvor  $R_8$  står for metyl eller benzylgruppen, omsettes med en magnesiumforbindelse med formel VII



hvor  $R_1$  har den ovennevnte betydning, og man kommer så ved hydrolyse av de dannede produkter frem til forbindelser med formel VIII



hvor  $R_1$  og  $R_8$  har den ovennevnte betydning. Disse omsettes enten direkte ved oppvarming med polyfosforsyre eller ved hydrolyse til frie karboksylsyrer, fremstilling av syrekloridet f.eks. ved hjelp av tionylklorid og ringslutning ved hjelp av Friedel-Craft-katalysatorer som vannfritt aluminiumklorid, til forbindelser med formel IX



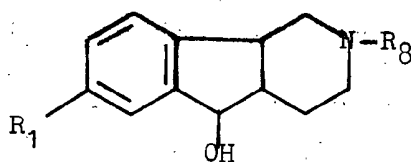


132478

Hvori  $R_1$  og  $R_2$  har den ovennevnte betydning.

Forbindelsene med formel X

X



hvori  $R_1$  og  $R_2$  har den ovennevnte betydning, kan fremstilles ved selektiv reduksjon av karbonylgruppen i ketoner med formel IX til CHOH-gruppen.

Forbindelser med formel III kan erholdes ved at OH-gruppen i en forbindelse med formel X beskyttes ved overføring i en ester eller eter som lett lar seg spalte, deretter overføres den dannede forbindelse ved omsetning med en ester av klormaursyre i det tilsvarende uretan, fra dette fjernes beskyttelsesgruppen på nytt og samtidig med avspaltingen av beskyttelsesgruppen eller deretter hydrolyseres uretangen alkalisk.

De farmakologisk tålbare syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I har ved liten giftighet interessante farmakodynamiske egenskaper og kan derfor anvendes som legemidler.

Forbindelsene viser antiflogistisk virkning, som lar seg påvise ved dyreforsøk (traumatisk ødem i rotter). De doser som anvendes varierer naturlig alt etter arten av administreringen og den tilstand som skal behandles.

Videre har forbindelsene ulkusbeskyttende egenskaper, hvilket påvises ved resultatene av fenylbutazon-ulkus-forsøk i rotter. De doser som anvendes varierer naturlig alt etter arten av tilførsel og den tilstand som skal behandles.

Forbindelsenes blodtrykksenkende virksomhet viser seg ved kretsløpsforsøk i narkotiserte hunder. De doser som anvendes varierer

**132478**

naturlig alt etter arten av tilførsel og den tilstand som skal behandles.

Forbindelsene besitter også anoreksigen virkning, som kan påvises ved for-konsumforsøk med rotter. De doser som anvendes varierer naturlig alt etter arten av tilførselen og den tilstand som skal behandles.

Som legemiddel kan de fysiologisk tålbare syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I tilføres alene eller i passende preparatform med farmakologisk indifferente hjelpestoffer.

I den utstrekning fremstillingen av de nødvendige utgangsprodukter ikke er beskrevet, er disse kjente eller kan fremstilles etter i og for seg kjente metoder henholdsvis analogt med de her beskrevne eller analogt med i og for seg kjente fremgangsmåter.

Fra norsk patentskrift 123.849 er det kjent indenopyridinderivater som på nitrogenet kan være substituert med alkyl, alkenyl, alkynyl, eller benzyl og som har analgetiske og sedative egenskaper. De ved den foreliggende oppfinnelse fremstillbare forbindelser inneholder derimot i substituenten på nitrogenet en syre-, ester-, syreamid- eller nitril-gruppe og utmerker seg ved sterke antiflogistiske og ødemhemmende egenskaper.

I de følgende eksempler, som skal illustrere nærmere gjennomføringen av fremgangsmåten, er alle temperaturangivelser i °C og er ukorrigert.

**132478**

Eksempel 1: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno/1,2-c/pyridinpropionsyremetylester-hydroklorid

10 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno/1,2-c/-pyridinpropionsyremetylester oppvarmes i 100 ml metanol under innføring av hydrogenklorid i 2 timer til koking. Deretter inndampes i vakuum og resten krystalliseres først fra aceton/eter, og omkrystalliseres deretter 2 ganger fra metanol. Den i overskriften nevnte forbindelse smelter ved 183 - 185°C under spalting.

Analogt som beskrevet i eksempel I kan også følgende forbindelse med formel I erholdes (eksempel 2):

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter
2	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 176 - 178°C (spalting)

132478

Eksempel 3: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridin-propionamid-hydroklorid

Til løsningen av 17,9 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionamid i 350 ml kloroform til-dryppes 10 ml tonylklorid. Det kokes i 30 minutter under til-bakelöp hvorved den først utfelte harpiks går i lösning, der-etter inndampes i vakuum og resten kokes opp med 150 ml iso-propanol. Etter avkjöling frafiltreres den i overskriften nevnte forbindelse og omkrystalliseres to ganger fra metanol. Smeltepunkt 224 - 226°C (spalting).

Eksempel 4: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridin-propionsyre-hydroklorid

10 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]-pyridin-propionsyre kokes under tilbakelöp i 15 minutter med 100 ml 2N saltsyre. Det avkjöles, den i overskriften nevnte forbindelse frafiltreres og omkrystalliseres fra vann. Smeltepunkt 285 - 287°C (spalting).

Eksempel 5: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridin-propionitril-hydroklorid

10 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]-pyridin-propionitril kokes under tilbakelöp i 15 minutter med 100 ml 2N saltsyre. Deretter inndampes i vakuum, avdampes med etanol og resten omkrystalliseres to ganger fra etanol. Den i overskriften nevnte forbindelse smelter ved 297 - 300°C under spalting.

Eksempel 6: 1,3,4,9b-tetrahydro-N-metyl-2(2H)-indeno[1,2-c]-pyridin-propionamid-hydroklorid

12 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-N-metyl-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionamid kokes i 15 minutter under tilbakelöp med 120 ml 2N saltsyre. Deretter avkjöles, det innstilles alkalisk med fast natriumkarbonat og utrystes flere ganger med

132478

etylacetat. Ekstraktene vaskes med mettet natriumklorid-løsning, tørres over magnesiumsulfat og inndampes. Resten løses i aceton og løsningen innstilles akkurat surt med eterisk hydrogenklorid, hvorefter den i overskriften nevnte forbindelse etter noen tid utkrystalliserer. Den smelter etter omkrystallisering fra aceton ved 186 - 188°C under spalting.

Eksempel 7: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyre-hydroklorid

20 g rå 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyremetylester kokes i 20 minutter under tilbake-löp med 200 ml 2N saltsyre. Det avkjöles, den i overskriften nevnte forbindelse frafiltreres og omkrystalliseres fra vann. Smeltepunkt 285 - 287°C (spalting).

Analogt med den i eksempel 7 beskrevne fremgangsmåte kan også følgende forbindelser med formel I erholdes (eksempler 8 til 16):

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter
8	H	COOH	H	H	3	smeltepunkt for hydrokloridet 235-237°C (spalting)
9	klor	COOH	H	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 235-238°C (spalting)
10	metyl	COOH	H	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 234-236°C (spalting)
11	etyl	COOH	H	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 243-246°C (spalting)
12	H	COOH	H	H	2	smeltepunkt for hydrokloridet 185°C (spalting)
13	H	COOH	H	H	1	smeltepunkt for hydrokloridet 255-258°C (spalting)
14	H	COOH	CH <sub>3</sub>	H	1	smeltepunkt for hydrokloridet 150-180°C (spalting)
15	H	COOH	CH <sub>3</sub>	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 190-192°C (spalting)
16	H	COOH	H	CH <sub>3</sub>	0	smeltepunkt for hydrokloridet 225-227°C (spalting)

132478

For opparbeidelse av reaksjonsblandingen i eksemplene 15 og 16 inndampes den erholdte løsning til tørrhet og resten omkrystalliseres.

Eksempel 17: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyremetylester-hydroklorid

Løsningen av 9,5 g 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]-pyridinpropionsyre-hydroklorid (for fremstillingen se eksempel 4) kokes i 2 timer under tilbakesløp i 150 ml metanol under innledning av hydrogenklorid. Deretter konsentreres til omtrent 25 ml og etter avkjøling frafiltreres den i overskriften nevnte forbindelse. Den smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 183 - 185°C under spalting.

Analogt med det som er beskrevet i eksempel 17 kan også følgende forbindelse med formel I erholdes (eksempel 18):

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter
18	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 176-178°C (spalting)

Eksempel 19: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyremetylester-hydroklorid

Den i overskriften nevnte forbindelse kan også fremstilles analogt med den i eksempel 17 beskrevne fremgangsmåte, når det i stedet for 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyre-hydroklorid anvendes 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyre. Smeltepunkt for hydrokloridet er 183 - 185°C (spalting).

Eksempel 20: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyre-hydroklorid

Den i overskriften nevnte forbindelse kan fremstilles ved at

132478

14

1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionitril eller 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionitril-hydroklorid (for fremstillingen se eksempel 5) kokes i 2½ time med 5N saltsyre og reaksjonsblandingen opparbeides som beskrevet i eksempel 7. Smeltepunkt for hydrokloridet 285 - 287°C (spalting).

Analogt med det som er beskrevet i eksempel 1 kan man ved å gå ut fra de tilsvarende 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinnitriler også fremstille følgende forbindelser med formel I (eksempler 21 til 23):

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter
21	H	COOH	H	H	1	smeltepunkt for hydrokloridet 255-258°C (spalting)
22	H	COOH	metyl	H	0	smeltepunkt for hydrokloridet 190-192°C (spalting)
23	H	COOH	H	metyl	0	smeltepunkt for hydrokloridet 225-227°C (spalting)

Eksempel 24: 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyre-hydroklorid

Ved å gå ut fra 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionamid eller 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionamid-hydroklorid kan den i overskriften nevnte forbindelse erholdes ved å gå frem analogt med det som er beskrevet i eksempel 20. Smeltepunkt for hydrokloridet 285 - 287°C (spalting).

De som utgangsprodukter nødvendige forbindelser kan erholdes på følgende måte:

Eksempel 25: 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno-  
[1,2-c]pyridinpropionsyremetylester

(for eksemplene 1 og 7)

40 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5(2H)-indeno[1,2-c]pyridinol, 36 g akrylsyremetylester og 400 ml metanol kokes under tilbake-löp i 16 timer. Deretter inndampes i vakuum, resten löses i eter og utrustes tre ganger med natriumkarbonatlösning. Eterfasen inndampes etter törring over magnesiumsulfat. Som rest blir det tilbake rå 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno[1,2-c]pyridinpropionsyremetylester som en brunfarget olje. Oljen er tilstrekkelig ren for videreförarbeidelse.

Analogt med fremgangsmäten i eksempel 25 kan også fölgende forbindelser med formel II erholdes (eksempler 26 til 37):

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter	for eks.
26	H	COOH	H	H	0	smeltepunkt 215-218°C (spalting)	4 og 19
27	H	CO.NH.CH <sub>3</sub>	H	H	0	smeltepunkt 127-129°C (spalting)	6
28	H	CN	H	H	0	smeltepunkt 84-86°C (spalting)	5 og 20
29	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	0	videreförarbeidet uten rensing	2
30	H	CO.NH <sub>2</sub>	H	H	0	smeltepunkt 146-148°C (spalting)	3 og 24
31	Cl	COO.CH <sub>3</sub>	H	H	0	videreförarbeidet uten rensing	9
32	CH <sub>3</sub>	COO.CH <sub>3</sub>	H	H	0	videreförarbeidet uten rensing	10
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COO.CH <sub>3</sub>	H	H	0	videreförarbeidet uten rensing	11
34	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	videreförarbeidet uten rensing	15
35	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0	videreförarbeidet uten rensing	16
36	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	0	videreförarbeidet uten rensing	22



132478

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter	for eks.
37	H	CN	H	CH <sub>3</sub>	0	videreforarbeidet uten rensing	23

Eksempel 38: 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno- $\Delta$ 1,2-c/pyridinkapronsyremetylester (f.eks. 8)

Til en løsning av 15 g 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5(2H)-indeno- $\Delta$ 1,2-c/pyridinol i 290 ml dimetylformamid tilsettes 16,8 g natriumkarbonat, det tildryppes deretter en løsning av 16,6 g 6-bromkapronsyremetylester og oppvarmes deretter i 2 timer ved 130°C. Deretter avkjøles, uthelles på 1000 ml isblandet vann, ekstraheres tre ganger med metylenklorid, de forente ekstrakter tørres over magnesium krystalliseres to ganger fra isopropanol/pentan. 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5-hydroksy-2(2H)-indeno- $\Delta$ 1,2-c/pyridin-kapronsyremetylester smelter ved 84-86°C.

Analogt med fremgangsmåten beskrevet i eksempel 38 kan også følgende forbindelser med formel II erholdes (eksemplene 39 til 42):

Eksempel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	fysisk kjemiske konstanter	for eks.
39	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	videreforarbeidet uten rensing	14
40	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	videreforarbeidet uten rensing.	12
41	H	COO.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	videreforarbeidet uten rensing	13
42	H	CN	H	H	1	videreforarbeidet uten rensing	21

Eksempel 43: 7-klor-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5(2H)-indeno- $\Delta$ 1,2-c/pyridinol (for eksempel 31)

132478

Til en lösning av 40 g 7-klor-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-5(2H)-indeno[1,2-c]pyridinol i 200 ml pyridin tildryppes 23,5 g eddiksyreanhydrid og blandingen hensesettes i 15 timer ved romtemperatur. Lösningen inndampes så i vakuum, resten opptas i vann og ekstraheres tre ganger med metylenklorid. Etter tørring over magnesiumsulfat foretas inndamping og det tilbakeblivende rå, harpiksaktige 5-acetoksy-7-klor-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2-metyl-2H-indeno[1,2-c]pyridin løses i 300 ml benzen. Til denne lösning tildryppes under røring 70 g klormaursyreetyler, det kokes deretter i 3 timer under tilbake- løp, noe bunnfall frafiltreres deretter og filtratet ut- rystes først med vann, så med 1N saltsyre og til slutt med mettett natriumkloridlösning, benzenskiktet tørres over magnesium- sulfat og inndampes. Det tilbakeblivende 5-acetoksy-2- etoksykarbonyl-7-klor-1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-2H-indeno- [1,2-c]pyridin er en seig olje som ved lengere tids henstand krystalliserer langsomt.

35 g 5-acetoksy-2-etoksykarbonyl-7-klor-1,3,4,4a,5,9b-heksa- hydro-2H-indeno[1,2-c]pyridin kokes med en lösning av 35 g kaliumhydroksyd i 350 ml butanol i 9 timer under tilbake- løp. Etter avkjøling uthelles på 500 ml mettett natriumkloridlösning og utrystes tre ganger med kloroform. Etter tørring over magnesiumsulfat inndampes og den tilbakeblivende 7-klor- 1,3,4,4a,5,9b-heksahydro-5(2H)-indeno[1,2-c]pyridinol om- krystalliseres fra isopropanol. Smeltepunkt 197-199°C.

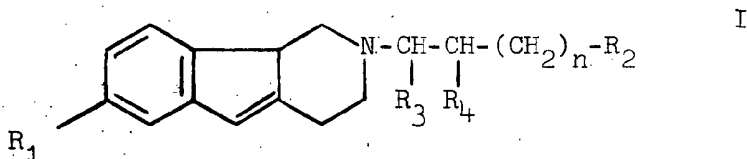
Analogt som beskrevet i eksempel 43 kan også følgende for- bindelser med formel III erholdes (eksempler 44 og 45):

Eksempel	R <sub>1</sub>	fysisk kjemiske konstanter	for eks.
44	metyl	smeltepunkt 168 - 170°C	32
45	etyl	smeltepunkt (isomer A) 128-130°C	33

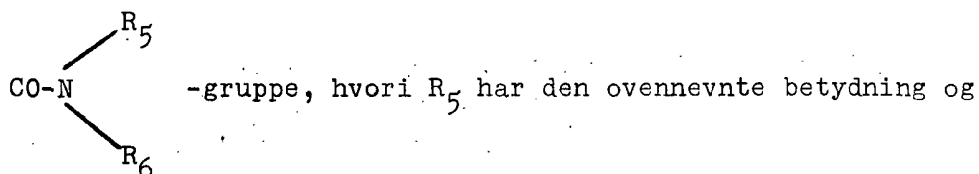
132478

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive syreaddisjonssalter av 1,3,4,9b-tetrahydro-2(2H)-indeno(1,2-c)pyridiner med den generelle formel I

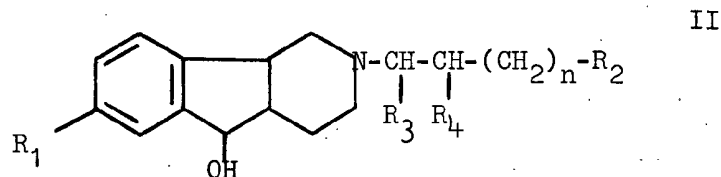


hvor  $R_1$  betyr hydrogen, en lavere alkylgruppe, fluor, brom eller klor,  $R_2$  betyr cyangruppen, en  $\text{COO-R}_5$ -gruppe, hvori  $R_5$  står for hydrogen eller en lavere alkylgruppe, eller en



$R_6$  står for hydrogen eller en lavere alkylgruppe,  $R_3$  og  $R_4$  betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe og  $n$  står for 0 til 3,

karakterisert ved at vann avspaltes fra en forbindelse med den generelle formel II



hvor  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  og  $n$  har den ovennevnte betydning, og eventuelt, når  $R_2$  i utgangsmaterialet med formel II har en av de øvrige betydninger mens det ønskes et sluttprodukt hvor  $R_2$  betyr en karboksylgruppe eller henholdsvis en  $\text{COOR}_7$ -gruppe, hvor  $R_7$  står for en lavere alkylgruppe, kan disse forbindelser også oppnås ved at substituenten  $R_2$  samtidig eller deretter hydrolyseres eller henholdsvis forestres.