

726264

P.- 57.410

HOE 73/F 134

13 MAR 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.

C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
1H-INDENO [1,2-b]PIRIDINA PARCIALMENTE HIDROGE-
NADOS"

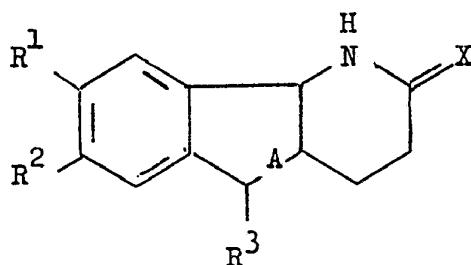
(Clase Internacional C07d)

27.4.74

- 1 -

Objeto del invento son derivados de 1H-
-indeno[1,2-b]piridina parcialmente hidrogenados de la
fórmula general I

5



10

en donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan
hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos
de carbono;
 R^3 significa un radical fenilo, que eventualmente puede
estar monosustituído o disustituído con halógeno, con
un grupo nitro, amino o un grupo amino sustituido con
uno o dos radicales hidrocarbonados alifáticos o aromá-
ticos con 2 a 18 átomos de carbono, pudiendo estar in-
cluido el átomo de nitrógeno también en un anillo hete-
rocíclico, con un grupo acilamino, con un grupo alcoholo
o alcoxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, o sig-
nifica el radical piridilo;

25

A significa un enlace simple o doble; y
X representa oxígeno o azufre,
así como sus sales fisiológicamente compatibles.

5 En especial el invento se refiere a com-
puestos en donde R^1 y R^2 son iguales y significan hidró-
geno y el grupo metoxi, o R^1 representa hidrógeno y al
mismo tiempo R^2 representa cloro o el grupo metoxi. Para
el sustituyente R^3 entran en consideración en especial
10 el radical fenilo, un radical fenilo sustituido con me-
toxi, con uno o dos átomos de cloro, o con un grupo ni-
tro o amino, o con una combinación de un átomo de cloro
y un grupo nitro o amino, así como el radical piridilo.
De los radicales acilamino se prefieren radicales alifá-
ticos con 1 a 4 átomos de carbono o radicales aromáti-
cos con 7 a 9 átomos de carbono.

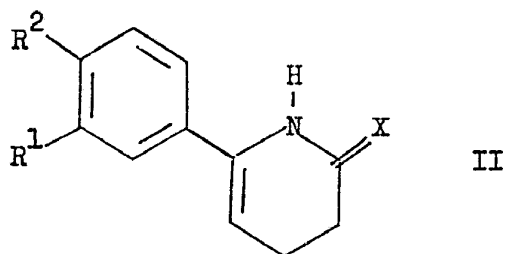
15 Objeto del invento son además modos de
procedimiento para la preparación de los compuestos, así
como preparados farmacéuticos de los mismos.

20 El procedimiento para la preparación de
los compuestos de acuerdo con el invento está caracteri-
zado porque

a) se hacen reaccionar compuestos de la
fórmula general II

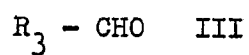
25

5



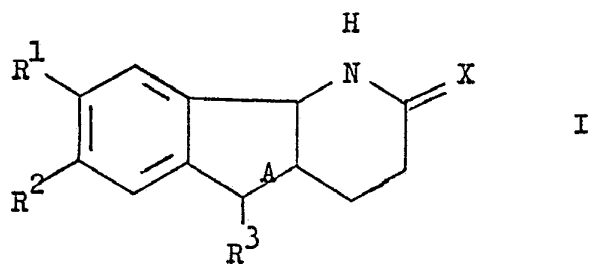
con un aldehído de la fórmula general III

10



para formar compuestos de la fórmula general I

15



20

en donde A significa un doble enlace;

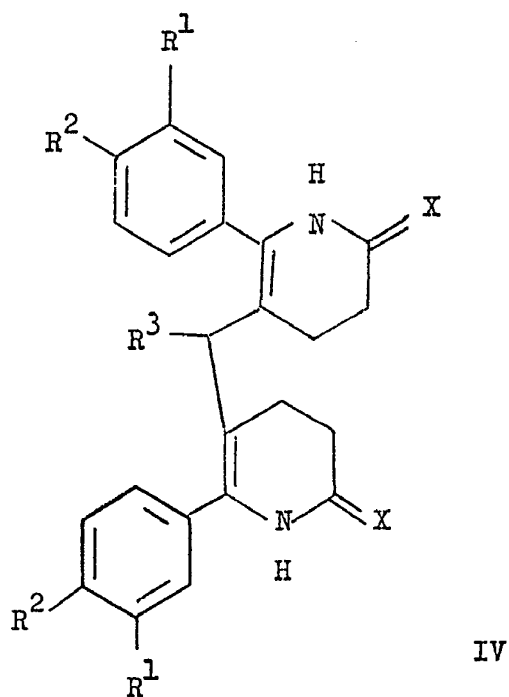
b) se ciclizan compuestos de la fórmula general IV

25

5

10

15

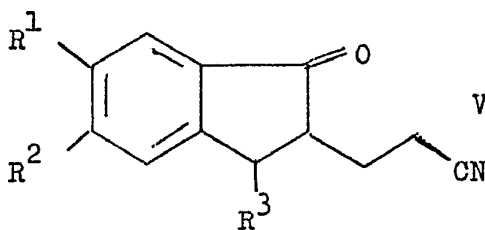


20

con separación de una 6-fenil-3,4-dihidro-piridin-2-ona
o -2-tiona para formar compuestos de la fórmula I (A =
doble enlace);

c) se ciclizan compuestos de la fórmula general V

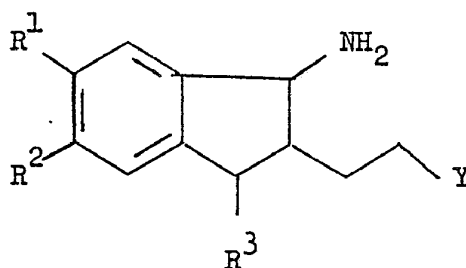
25



para formar compuestos de la fórmula general I ($X = O$,
A = doble enlace);

d) se ciclizan compuestos de la fórmula general VI

5



10

en donde Y significa un radical de ácido carboxílico o
un derivado reactivo del mismo para formar compuestos
de la fórmula general I (A = enlace simple).

15

y en los productos de reacción se hidrogena eventualmente
de manera en sí conocida el doble enlace, se reemplaza
oxígeno de los compuestos de la fórmula I ($X = \text{oxí-}$
geno, A = enlace simple o doble), eventualmente de manera
en sí conocida, por azufre; o se reemplaza el azufre de
los compuestos de la fórmula I ($X = \text{azufre}$, A = enlace
simple o doble), eventualmente de manera en sí conocida,
por oxígeno.

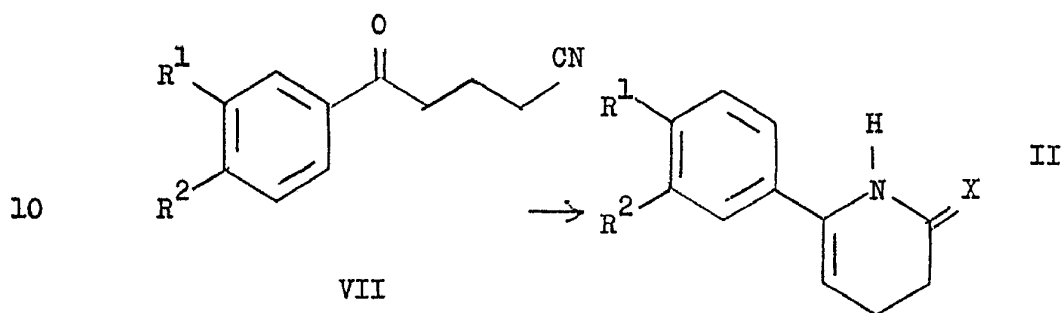
20

25

Los compuestos de la fórmula general II
($X = O$) pueden ser obtenidos de manera en sí conocida

(por ejemplo, de acuerdo con Zhur, Obshchei, Khim. 30,
1762 (1960)) a partir de los nitrilos de ácido γ -benzoil
butírico adecuadamente sustituidos de fórmula VII, por
ciclización

5



15

siendo preparados los compuestos de partida de la fórmula general VII de la manera usual. Para el intercambio de oxígeno por azufre con el fin de formar compuestos de la fórmula II (X = S) se utilizan los métodos en sí conocidos.

20

Los compuestos de la fórmula general II así obtenidos son hechos reaccionar en presencia de catalizadores ácidos, con o sin disolvente, con un aldehído (III). En este caso resultan, en una reacción rápida y fácil, los compuestos de la fórmula I (A = doble enlace).

25

Como catalizadores son apropiados en especial ácidos mi
nerales tales como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido
clorhídrico y ácido fosfórico, ácidos de Lewis como tri-
fluoruro de boro y cloruro de aluminio, así como oxiclo-
5 ruro de fósforo. Como disolventes entran en considera-
ción, por ejemplo, benceno, tolueno, tetracloruro de car-
bono o tricloroetileno. Del modo más sencillo se proce-
de haciendo reaccionar los dos reaccionantes en ácido
fosfórico cuyo contenido de pentóxido de fósforo puede
10 variar entre el de ácido fosfórico al 85% y el de ácido
polifosfórico. En este caso se trabaja a temperaturas
de 20 a 150°C, prefiriéndose una temperatura de 60 a 90°C.
El ácido fosfórico preferido para la reacción se puede
preparar del modo más sencillo mezclando 30 a 70 ml de
15 ácido fosfórico al 85% con 30 a 70 g de pentóxido de fós-
foro. La proporción de mezcla mejor apropiada para la
reacción se encuentra en a mililitros de ácido fosfórico
al 85% y a gramos de pentóxido de fósforo. El tiempo de
reacción se encuentra aproximadamente entre 15 minutos y
20 10 horas.

La preparación de los compuestos de la
fórmula I (X = O, A = doble enlace) puede efectuarse tam-
bién, sin aislar los compuestos de fórmula II, haciendo
reaccionar los compuestos de fórmula VII en las condicio-
25 nes de reacción arriba indicadas directamente con el al-

dehído de fórmula III en un procedimiento sin aislamiento del producto intermedio.

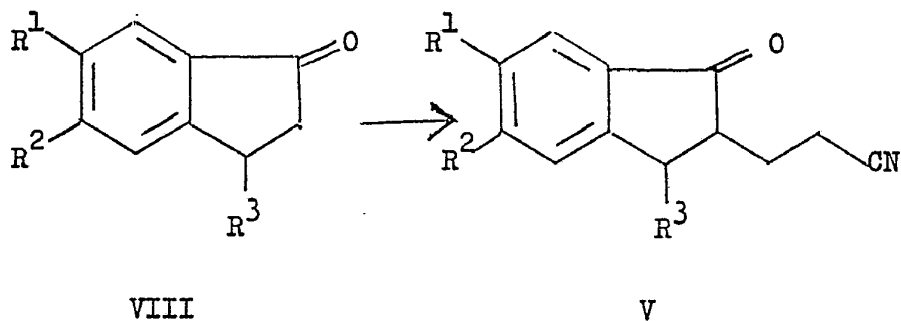
5 Los compuestos de partida de fórmula IV, que se emplean de acuerdo con el modo de procedimiento b) correspondiente, se obtienen por ejemplo en la reacción de dos moles de los compuestos de fórmula II con un mol del aldehído de fórmula III. Se puede proceder haciendo reaccionar los dos reaccionantes con o sin adición de un catalizador ácido, y con o sin disolvente.

10 La más apropiada es la reacción directa de los reaccionantes a temperatura elevada, o la reacción en un disolvente inerte, tal como por ejemplo benceno con adición de cantidades catalíticas de ácido, por ejemplo de ácido para-toluensulfónico.

15 La ciclización de los compuestos de fórmula IV para formar compuestos de la fórmula I ($X = O$, $A =$ doble enlace) se puede llevar a cabo análogamente a las condiciones indicadas para el modo de procedimiento a).

20 Los compuestos de partida de fórmula V para el modo de procedimiento c) son obtenidos de manera usual a partir de las indanonas de fórmula VIII por cianetilación (por ejemplo, J. Chem. Soc. (C) (1956), 959):

25



10 Los compuestos de fórmula VIII son sintetizados de manera en sí conocida.

15 La ciclización de los compuestos de fórmula V para formar compuestos de la fórmula I (X = O, A = doble enlace) se puede llevar a cabo análogamente a las condiciones indicadas para el modo de procedimiento a).

20 Los compuestos de partida de fórmula VI para el modo de procedimiento d) se pueden obtener del modo en general conocido a partir de los compuestos de la fórmula general V.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento no han sido descritos hasta ahora y por lo tanto son nuevos compuestos.

25 Como compuestos de acuerdo con el invento, aparte de los citados en los Ejemplos, se pueden

preparar preferiblemente los siguientes:

5-(2',4'-diclorofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno
 [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(3',4'-diclorofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno
 5 [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-in-
 deno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-in-
 deno [1,2-b]piridin-2-ona;

10 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-in-
 deno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-in-
 deno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(2',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-
 15 indeno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(3',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-
 indeno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
 1H-indeno [1,2-b]piridin-2-ona;

20 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
 1H-indeno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
 1H-indeno [1,2-b]piridin-2-ona;

5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
 25 1H-indeno [1,2-b]piridin-2-ona;

- 5-(2',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetrahi-
dro-lH-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetrahi-
dro-lH-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-te-
trahidro-lH-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetra-
hidro-lH-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 10 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetra-
hidro-lH-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetra-
hidro-lH-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(2',4'-diclorofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-indeno
[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 15 5-(3',4'-diclorofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-indeno
[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-inde-
no[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-inde-
no[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 20 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-inde-
no[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-inde-
no[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 25 5-(2',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-lH-

indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(3',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-
indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro
5 1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
10 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,9b-tetrahidro-
-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(2',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetrahidro-
1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(3',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetrahidro-
15 1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetrahi-
dro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetra-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
20 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetra-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,9b-tetra-
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
5-(2',4'-diclorofenil)-2,3,4,9b-hexahidro-1H-indeno
25 [1,2-b]piridin-2-ona;

- 5-(3',4'-diclorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 10 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(2',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 15 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 20 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(2',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 25 5-(3',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;

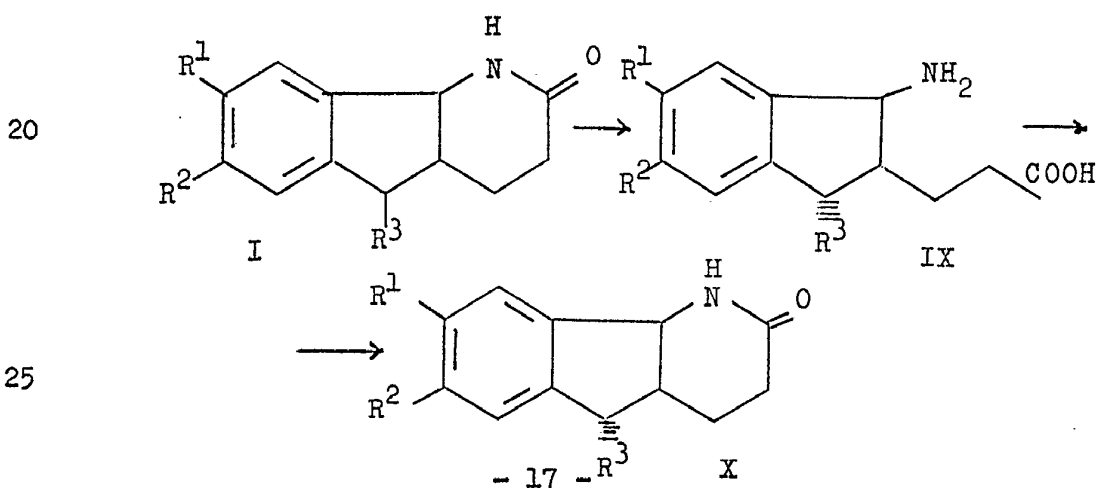
- hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona;
- 10 5-(2',4'-diclorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3',4'-diclorofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 15 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 20 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(2',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3',4'-diclorofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 25

- 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5 5-(4'-cloro-3-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7-cloro-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 10 5-(2',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(3',4'-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-hexa
hidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(4'-cloro-3'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 15 5-(3'-cloro-4'-nitrofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 5-(4'-cloro-3'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona;
- 20 5-(3'-cloro-4'-aminofenil)-7,8-dimetoxi-2,3,4,4a,5,9b-
hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tiona.

Los compuestos de la fórmula general
I (A = enlace simple) poseen tres átomos de carbono
asimétricos. Esto significa que en la preparación de
los compuestos de acuerdo con el invento según el modo
25 de procedimiento citado en d) resultan ocho compuestos

estereoisómeros. El invento abarca por lo tanto todos los compuestos de la fórmula general I, independientemente de la disposición estérea en el átomo de carbono 4a, 5 ó 9b.

5 En el caso de la hidrogenación de los compuestos de la fórmula general I (A = doble enlace) para formar compuestos de la fórmula I (A = enlace simple) resultan los compuestos cis-H_{4a}H₅, cis-H_{9b}H_{4a}. Los compuestos con la disposición totalmente cis en el anillo de cinco miembros de la estructura de indano pueden ser isomerizados en un medio alcalino, por ejemplo con KOH en butanol, para formar los correspondientes compuestos trans-H_{4a}H₅, cis-H_{9b}H_{4a}. Los aminoácidos de fórmula IX que resultan como compuestos intermedios después de la reacción con álcali son ciclizados, de acuerdo con los métodos usuales, nuevamente para formar las lactamas de fórmula X.



La transformación de los compuestos libres en las sales fisiológicamente compatibles se efectúa de acuerdo con métodos conocidos. En calidad de sales entran en consideración, por ejemplo:

5 clorhidrato, sulfato, fosfato, lactato, citrato.

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades terapéuticas. Así, disminuyen los lípidos en el suero, especialmente los triglicéridos, y por lo tanto pueden ser utilizados para la terapia de hiperlipidemias primarias y de ciertas hiperlipidemias secundarias, tal como por ejemplo en el caso de la diabetes, ejerciendo un favorable efecto sobre la perturbación diabética del metabolismo.

10

Dado que para la generación de enfermedades cardiacas coronarias un contenido acrecentado de lipoproteínas en la sangre constituye un esencial factor de riesgo y, de manera enteramente general, índices acrecentados de lípidos en el suero

15

constituyen importantes factores de riesgo para la generación de fenómenos arterioscleróticos incluso de otras localizaciones, no sólo en la zona de los vasos de la coronaria, corresponde por lo tanto una extraordinaria importancia a la disminución de niveles

20

25

acrecentados de lípidos en el suero para la pro-

filaxia y la terapia de aterosclerosis, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria. Toda vez que las sustancias arriba descritas con mayor detalle pueden disminuir en un animal los lípidos en el suero, son útiles en el tratamiento y la profilaxia de enfermedades arterioscleróticas humanas y animales, especialmente en la zona de los vasos de la coronaria, pero también en otras regiones de vasos.

La actividad hipolipidémica de los compuestos indicados pudo ser mostrada entre otras, con las siguientes disposiciones de ensayo:

1.- Rata macho, con contenido normal de lípidos en el suero. Los valores indicados en la Tabla 1 representan las variaciones de las concentraciones en el suero de determinadas clases de lípidos después de un tratamiento durante 8 días en diferentes dosificaciones diarias, que allí se indican. La administración se efectuó por vía oral con la sonda de garganta. En general, antes y después del tratamiento se tomó sangre y se determinó en el suero la concentración de colestерina de acuerdo con el método de Lauber y Richterich y la concentración de triglicéridos de acuerdo con el método de Eggstein y Kreutz. En los ejemplos indicados de la siguiente Tabla 1 se definen las variaciones de lípidos en el suero, que aparecen como

consecuencia del tratamiento, con las sustancias, del siguiente modo:

5 a. las variaciones porcentuales del valor posterior del grupo tratado, referido al valor anterior del grupo tratado, estableciéndose el valor anterior como de 100%, y

10 b. la variación del valor posterior del grupo tratado en relación con el valor posterior de un grupo testigo no tratado sometido a experimentación al mismo tiempo (grupo placebo) estableciéndose el grupo placebo como de 100%. El valor delante de una raya transversal representa por lo tanto, la variación porcentual con respecto al valor de partida, y el valor detrás de una raya transversal representa la variación porcentual del grupo preparado, referido al grupo placebo.

15 2.- La hipertrigliceridemia inducida con carbohidratos de las ratas machos, provocada mediante administraciones de fructosa.. Esta es disminuída fuertemente en comparación con un grupo placebo, mediante un tratamiento previo por vía oral durante tres días con las sustancias indicadas (Tabla 2).

20 Los nuevos compuestos pueden ser administrados bien sea por sí sólo o mezclados con excipientes farmacológicamente aceptables. En este caso se prefiere una forma de administración por vía oral. Para este

fin los compuestos activos son mezclados con sustancias en sí conocidas y son llevados mediante métodos en sí conocidos a formas de administración apropiadas, tales como tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acuosas u oleosas, o soluciones acuosas u oleosas. Como excipientes inertes pueden utilizarse, por ejemplo, carbón 5 nato de magnesio, lactosa o fécula de maíz con adición de otras sustancias tales como, por ejemplo, estearato de magnesio. En este caso la preparación puede realizarse tanto en forma de granulado seco como de granulado húmedo. Como sustancias excipientes o disolventes oleosas entran en consideración especialmente aceites vegetales y animales tales como por ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Como dosis individual entran en consideración especialmente las de 3 a 15 100 mg/kg/día.

Un caso de aplicación especial de los nue 20 vos compuestos se encuentra en la combinación con otras sustancias activas. Además de otras sustancias apropiadas pertenecen a éstas, sobre todo:

Agentes antidiabéticos tales como Glicodazin, Tolbutamida, Glibenclamida, Phenformin, Buformin, Metformin o agentes circulatorios en el sentido más amplio, pero especialmente agentes dilatadores de la coronaria, tales como Chromonar o Prenilamina, y sustancias 25

que disminuyen la presión sanguínea tales como reserpi-
na, α -Metil-dopa o Clonidina, otros agentes de dismi-
nución de los lípidos o agentes geriátricos, psicofár-
macos tales como por ejemplo Clordiazepóxido, Diazepam
5 o Meprobamato, así como vitaminas.

TABLA 1.

% de variación después de 8 administraciones por vía oral a una rata ♂ con mg/kg/día.

Compuesto del Ejemplo	100			30		10	
	Colecterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Triglicéridos en el suero
1			-13/	-37/-21	-17/-11		
3			-4/-19	-5/-23			-7/-22
7	-19/-21	-70/-70			-10/-16		-47/-27
8				-15/-13			
9	-13/-19	-37/-19					
10	-15/-14	-25/-38		-37/-30			-12/-20
11							-11/-18
16	-28/-5	-36/-44					
17	-6/-11	-22					
18		-48/-37					
Clofibrato	-14/-7	-22/-15		-2/-14			-24/-7

TABLA 2

‰ de variación de la hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos de las ratas ♂ des
 pués de tratamiento previo por vía oral durante tres días con las dosificaciones indicadas

Compuesto del Ejemplo	100 mg/kg/día Colesterolina en el suero	Triglicéridos en el suero	30 mg/kg/día Colesterolina en el suero	Triglicéridos en el suero
--------------------------	---	------------------------------	--	------------------------------

7

-37

10

-12

-14

Clofibrato

-34

Ejemplos.

1.- 5-(para-clorofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno-
[1,2-b]piridin-2-ona

5 a) 0,05 moles de nitrilo de ácido benzoilbutírico y 0,05 moles de 4-clorobenzaldehido son hechos reaccionar durante 90 minutos a 80°C en una mezcla de 25 ml de ácido fosfórico al 85% y 25 g de pentóxido de fósforo. Se vierte sobre 500 ml de agua, se filtra con succión el producto

10 b) 0,05 moles de 6-fenil-3,4-dihidro-piridin-2-ona son calentados a 80°C juntamente con 0,05 moles de 4-clorobenzaldehido durante 90 minutos en una mezcla de 25 ml de ácido fosfórico al 85% y 25 g de pentóxido de fósforo. Se vierte sobre agua, se filtra con succión y se recristaliza en etanol. P. de f. 256-258°C.

15 2.- 5-(para-nitrofenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno-
[1,2-b]piridin-2-ona

20 Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido γ -benzoilbutírico y 4-nitrobenzaldehido. P. de F. 287°C (con descomposición).

3.- 5-(para-metoxifenil)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno-
[1,2-b]piridin-2-ona.

25 Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido γ -benzoilbutírico y 4-metoxi-benzaldehido. P. de f. 196-198°C.

4.- 5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona

5 a) Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido γ -benzoilbutírico y benzaldehído. P. de f.: 234-235°C.

10 b) 5 milimoles de 6-fenil-5-~~oxo~~-(6-fenil-3,4-dihidropiridin-2-on-5-il)encil-3,4-dihidropiridin-2-ona son calentados a 80°C durante 3 horas en una mezcla de 10 ml de ácido fosfórico al 85% y 10 g de pentóxido de fósforo. La mezcla de reacción es mezclada con agua, se filtra con succión y se recristaliza en etanol. P. de f.: 234-235°C.

5.- 7-metoxi-5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona

Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido γ -4-metoxibenzoilbutírico y 4-clorobenzaldehído. P. de f.: 243-246°C.

20 6.- Clorhidrato de 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-para-aminofenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona

25 0,2 moles de 5-para-nitrofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona son disueltos en una mezcla de 1,5 litros de dimetilformamida y 1,5 litros de metanol y son hidrogenados con níquel Raney a 50°C y 50 atmósferas. El tiempo de reacción es de 20 horas. Se fil

- tra con succión, se extrae el residuo por ebullición con dimetilformamida, se filtra y tras la cristalización se filtra con succión el producto de reacción. P. de f.: 258-262°C (clorhidrato).
- 5 7.- 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno/1,2-b/piridin-2-ona.
Análogamente el Ejemplo 6 a partir de 5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-b/piridin-2-ona. P. de f.: 213-216°C.
- 10 8.- 5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-b/piridin-2-tiona
- 15 a) 20 milimoles de 5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-b/piridin-2-ona son incorporados con agitación en una suspensión de 8 milimoles de pentasulfuro de fósforo y 32 milimoles de óxido de calcio en 50 ml de tolueno, y son calentados a reflujo durante 15 horas. La solución caliente en tolueno es separada por decantación del residuo a través de un filtro y la resina es extraída todavía dos veces más cada vez con 50 ml de benceno. Las soluciones orgánicas reunidas son concentradas en vacío y el aceite remanente es recrystalizado en etanol. P. de f.: 206-208°C.
- 20 b) 20 milimoles de 5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-b/piridin-2-ona son incorporados en una suspensión de 20 milimoles de pentacloruro de fósforo en 20 ml
- 25

de tolueno y a continuación son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas. Después se introduce H₂S a la temperatura ambiente hasta tanto que está terminado el desprendimiento de HCl.

5 El disolvente es expulsado en vacío y el residuo es recristalizado en etanol. P. de f.: 206-208°C.
c) 90 milimoles de 5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona son disueltos en 35 ml de piridina y se añaden con agitación 40 milimoles de pentasulfuro
10 de fósforo. La solución es calentada a reflujo durante 4 horas y después del enfriamiento es vertida en 400 ml de agua. Con lejía de potasa al 10% se ajusta a pH= 8 hasta 8,5 y se agita ulteriormente durante 4 horas. Después de la filtración con succión se lava con agua, se
15 seca en aire y se recristaliza en etanol. P. de f.: 207-208°C.

9.- 4a(S,R), 5(S,R); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-tiona.

Análogamente al Ejemplo 8a a partir de 4a(S,R); 5(S,R);
20 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona. P. de f.: 235-237°C.

10.- 5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona.

Análogamente al Ejemplo 8a a partir de 5-para-clorofenil-
25 2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona. P. de

f.: 193-195°C.

11.- 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-para-clorofenil-2,3,4,-
4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

5 Análogamente al Ejemplo 6 a partir de 5-para-clorofenil-
2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona. P. de
f.: 236-238°C.

12.- 7,8-dimetoxi-5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno-
[1,2-b]piridin-2-ona.

10 Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido
γ-3,4-dimetoxibenzoilbutírico y benzaldehído. P. de f.:
240-242°C.

13.- 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-7,8-dimetoxi-5-fenil-2,3,-
4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

15 Análogamente al Ejemplo 6 a partir de 7,8-dimetoxi-5-fe-
nil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.
p. de f.: 259-260°C.

14.- 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-7,8-dimetoxi-5-para-cloro-
fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-
ona.

20 a) 7,8-dimetoxi-5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-
indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido
γ-3,4-dimetoxibenzoilbutírico y 4-clorobenzaldehído. P.
de f.: 274-276°C.

25 b) 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-7,8-dimetoxi-5-para-cloro-

fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona.

5 Análogamente al Ejemplo 6 a partir de 7,8-dimetoxi-5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona. P. de f.: 305-307°C.

15.- 7-metoxi-5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-tiona.

10 Análogamente al Ejemplo 8a a partir de 7-metoxi-5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona. P. de f.: 202-203°C.

16.- 5-(4'-piridin)-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona.

15 Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido γ -benzoilbutírico y piridin-4-aldehído. P. de f.: 226-229°C.

17.- 7-cloro-5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno-1,2-bpiridin-2-ona.

20 Análogamente al Ejemplo 1a) a partir de nitrilo de ácido γ -4-clorobenzoilbutírico y benzaldehído. P. de f.: 258-262°C.

18.- 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-7-cloro-5-fenil-2,3,4,4a,-5,9b-hexahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona

25 Análogamente al Ejemplo 6 a partir de 7-cloro-5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno/1,2-bpiridin-2-ona. P. de f.: 234-238°C.

19.- 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-7,8-dimetoxi-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-tio-
na.

5 Análogamente al Ejemplo 8a a partir de 4a(S,R); 5(S,R);
9b(S,R)-7,8-dimetoxi-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-
1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona. P. de f.: 290-293°C.

20.- 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-he-
xahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

10 5 g de 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-
hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona son puestos en
ebullición a reflujo durante 14 horas juntamente con 25
g de KOH en 25 ml de butanol. La mezcla de reacción se
añade a agua, se extrae con éter, se ajusta con ácido di-
luido a pH = 4 y se filtra con succión. (El ácido, des-
15 pués de recristalización en etanol, funde a 148-150°C).
3 g del aminoácido arriba preparado son puestos en ebulli-
ción en el separador de agua en 80 ml de benceno con adi-
ción de cantidades catalíticas de ácido para-toluensulfóni-
co, hasta que ya no pasa por destilación nada más de agua.
20 La solución en benceno se lava una vez con solución diluída
de bicarbonato, se seca y se concentra en vacío, y se re-
cristaliza en dimetilformamida. P. de f.: 150-155°C.

25 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, con fecha 19 de
Mayo de 1.973, bajo el número P 23 25 581.4, se acoge a

los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

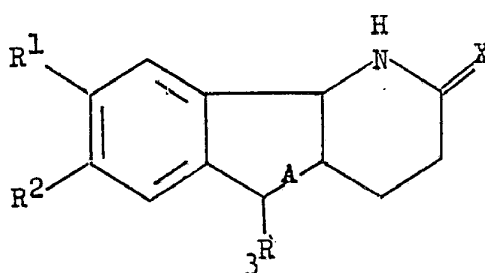
5

REIVINDICACIONES

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

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1H-indeno[1,2-b]piridina parcialmente hidrogenados de la fórmula general I

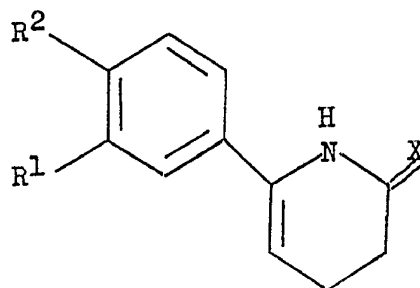
20



(I)

25

en donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono; R^3 significa un radical fenilo, que eventualmente puede estar monosustituído o disustituído con halógeno, con un grupo nitro, amino o con un grupo amino sustituido con uno o dos radicales hidrocarbonados alifáticos o aromáticos con 1 a 18 átomos de carbono, pudiendo estar el átomo de nitrógeno incluido también en un anillo heterocíclico, con un grupo acilamino, con un grupo alcohol o alcoxi en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, o significa el radical piridilo; A representa un enlace simple o doble; y X representa oxígeno o azufre, así como de sus sales fisiológicamente aceptables caracterizado porque a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



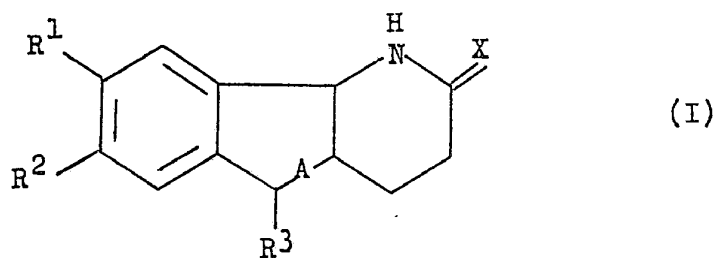
(II)

con un aldehido de la fórmula III



para formar compuestos de la fórmula I,

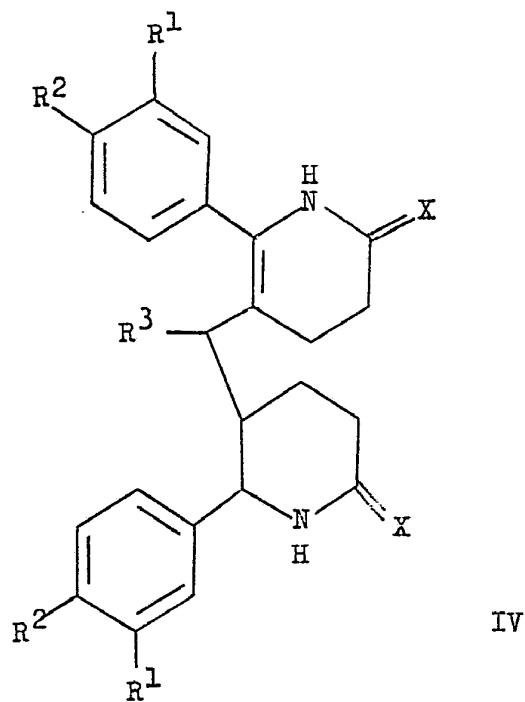
5



10

en donde A significa un doble enlace; b) se ciclizan compuestos de la fórmula general IV

15



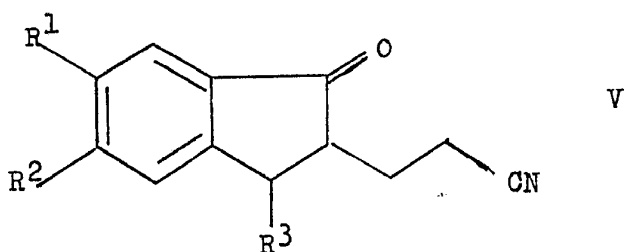
20

25

19-2-76

para formar compuestos de la fórmula I (A = doble enlace); c) se ciclizan compuestos de la fórmula general V

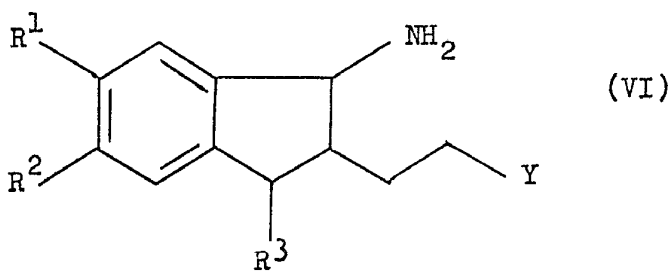
5



10

para formar compuestos de la fórmula general I (X = O, A = doble enlace); d) se ciclizan compuestos de la fórmula general VI,

15



20

en donde Y significa un radical de ácido carboxílico o un derivado del mismo, para formar compuestos de la

25

fórmula general I (A= enlace simple); y en los productos de reacción eventualmente se hidrogena de manera en sí conocida el doble enlace, se reemplaza el oxígeno de los compuestos de la fórmula I (X= oxígeno, A= enlace simple o doble), eventualmente de manera en sí conocida, por azufre; o se reemplaza el azufre de los compuestos de la fórmula I (X= azufre, A= enlace simple o doble) eventualmente de manera en sí conocida, por oxígeno.

5
10 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno- \langle 1,2-b \rangle piridin-2-ona.

15 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno- \langle 1,2-b \rangle piridin-2-tiona.

20 4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno- \langle 1,2-b \rangle piridin-2-ona.

25 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno- \langle 1,2-b \rangle piridin-2-tiona.

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 4a(S,R); 5(S,R); 9b(S,R)-7-cloro-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

5 7a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 4a(S,R); 5(R,S); 9b(S,R)-7-cloro-5-fenil-2,3,4,4a,5,9b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

10 8a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 5-para-clorofenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

9a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se prepara 7-cloro-5-fenil-2,3,4,9b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]piridin-2-ona.

15 10a.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1H-indeno[1,2-b]piridina parcialmente hidrogenados.

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

20

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -2 MAR. 1976

P.A.

Alberto de ~~ELIZABETH~~

Por Poder.



19-2-76
JAR.

- 38 -