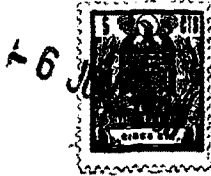


mc/

Caso: 8763

289.077
289077



289077

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimientos de obtención de productos antiflogísticos "

-----:oOo:-----

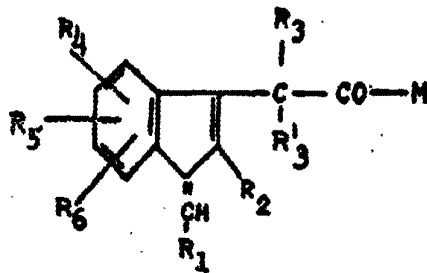
M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un nuevo método de tratamiento de la inflamación, y a una clase preferida de nuevos compuestos de la serie del indeno para dicho tratamien-



to. Más concretamente, atañe al tratamiento de las inflamaciones con ácidos α -(1-araalquiliden o heteroalquiliden-3-indenil)-levialifáticos y sus sales, amidas y ésteres, y en particular, se refiere al tratamiento de las inflamaciones con compuestos de fórmula

5



donde R_1 puede ser arilo o heteroarilo; R_1 , hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalquilo, alquiltio y ariltio; R_3 , hidrógeno, levialquilo, haloalquilo, fluor, amino, acilamino, dialquilamino, N-morfolino, alqueno, aralquiltio, hidroxilo y alcoxilo, y, en unión de R'_3 , un metileno; R'_3 , hidrógeno, o, en unión de R_3 , un metileno; R_4 , R_5 y R_6 , por separado, hidrógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, sulfamilo, alquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, halógeno, ciano, carboxilo, carboalcoxilo, carbamido, arilo, haloalquilo, alqueniloxilo, aralquilo, alquenilo, ariloxilo, cicloalquilo o cicloalquilo; y M, hidroxilo, levialcoxilo, levialcoxilo substituído, amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidro-

10

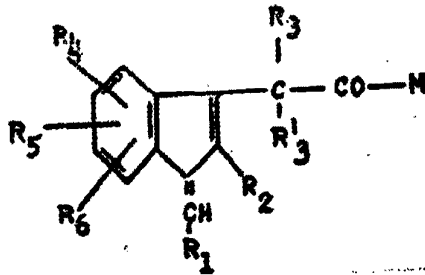
15

20

xialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, y el grupo OMe, donde Me es un catión, así como los 2,3-dihidroderivados de tales compuestos.



Más concretamente también, en un aspecto aparte y distinto, este invento se refiere a una nueva clase preferida de compuestos especialmente útiles como agentes anti-flogísticos de fórmula



5 donde R_1 es arilo o heteroalquilo con menos de un sustituyente funcional; R_2 , alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, halogeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalquilo, alquiltio y ariltio; R_3 , hidrógeno, levialquilo, fluor, amino, acilamino, dialquilamino, N-morfolino, alquenilo, aralquiltio, hidroxilo, alcoxilo y, en unión de R'_3 , un metileno; R'_3 , hidrógeno o, en unión de R_3 , un metileno; R_4 , alquilo, alcoxilo, nitro, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, sulfamilo, alquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, halógeno, ciano, carboxilo, carboalcoxilo, carbamido, arilo, haloalquilo, alqueniloxilo, aralquilo, alquenilo, ariloxilo, cicloalquilo y cicloalquilo; R_5 y R_6 , hidrógeno o cualquiera de los grupos que definen R_4 ; y M, hidroxilo, levialcoxilo, levialcoxilo substituído, amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, y en el grupo OMe, donde Me es un catión; así como los 2,3-dihidroderivados de tales compuestos.

10

15

20

289077



Los compuestos enumerados, especialmente los de la clase preferida, donde el grupo arilo o heteroarilo tiene al menos un substituto funcional, y R_2 , R_4 son distintos del hidrógeno, poseen actividad antiflogística en alto grado. Son muy activos y útiles en el tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos o afecciones similares que responden a medicamentos antiflogísticos. También poseen una actividad antipirética apreciable, y, lo que es más importante, ejercen estas actividades benéficas con sólo una fracción del efecto secundario ulcerígeno tan característico de la mayoría de los remedios antiflogísticos. Este efecto ulcerígeno se encuentra muy reducido en tales compuestos, y eliminado casi por completo en muchos casos. Los compuestos mencionados pueden administrarse por vía oral en cápsulas, o bien en aplicaciones locales o intravenosas. Las dosis respectivas dependerán del compuesto de que se trate y del tipo o la gravedad de la infección. Pueden emplearse dosis del orden de 10 a 2000 mg. diarios de los presentes compuestos contra afecciones artríticas, según la actividad de cada uno y la sensibilidad del paciente.

Los compuestos empleados en el método del invento son ácidos α -(1-aralquiliden o heteroaralquiliden-3-indenil)-alifáticos. Especialmente se ajustan a la fórmula antes indicada. Los substitutos en la posición 1 son grupos aralquilideno o heteroaralquilideno derivados de aldehídos aromáticos o heterocicloarómáticos. En la clase preferida de compuestos que constituye un aspecto aparte de este invento, estos aldehídos llevan al menos un substituto funcional, con preferencia en la posición para. El término subs-

289077



tituto funcional significa uno distinto de hidrógeno o alquilo, o sea uno de polaridad y carácter general que afecta a la distribución de electrones en el grupo arilo o heteroarilo, activando así algunas posiciones y/o inactivando otras. En la posición 2 del núcleo de indeno pueden situarse algunos substitutos tales como alquilo, aralquilo, arilo, alcoxilo, ariltio, nitro, amino, dialquilamino, etc. o dicha posición puede quedar insubstituida, y en ese caso, R_2 pasa a ser hidrógeno. En la clase preferida, R_2 tiene que ser distinto de hidrógeno.

Como estos compuestos son ácidos 3-indenil-alifáticos; la posición 3 ha de tener una cadena lateral de ácido alifático, con el núcleo de indenilo en el carbono alfa del ácido. Normalmente, la cadena lateral es de ácido acético o propiónico, pero también sirven cadenas laterales de otros ácidos levialifáticos, como los β, β, β -trifluoro- α -indenilpropiónicos, los alquenoicos y los alcanoicos superiores, así como otros ácidos alifáticos, como los ciclopropanocarboxílicos. Además, dentro del marco de este invento están los 3-indenilglicinas y N-alquil-3-indenilglicinas. En tales compuestos, la cadena lateral de ácido acético lleva en la posición α un grupo amino o alquilamino. Se preparan mediante reacción de la hidroxilamina sobre el correspondiente indenilglicoxalato (del indeno no substituido en 3 y cloruro de oxalilo, y esterificación subsiguiente) y reducción de la oxima. El grupo α -amino no substituido puede tratarse por cualquier buen alquilante, como sulfato de dialquilo o haluros de alquilo.

El anillo bencémico del núcleo de indeno puede lle-

288007



var uno a tres substitutos de varios tipos, con preferen-
cia derivados alquílicos, alcofílicos, nitrogenados o sul-
furados de diversos derivados funcionales de ácidos car-
boxílicos, según se dejan enumerados y se describen más
5 adelante. Los compuestos preferidos que forman un aspek-
to aparte de este invento deben llevar tal substituto.
Con preferencia, ha de substituirse la posición 5 del in-
deno. El invento comprende no sólo los ácidos libres, si-
no también los ésteres, amidas y sales.

10

Al preparar los compuestos empleados en el método
del invento, el material de partida es un ácido β -arilpro-
píónico, que se obtiene según el esquema de reacciones I,
cuyos equivalentes tienen los siguientes significados:

X = Halógeno, generalmente Cl o Br.

15

E = Grupo esterificante, de ordinario metilo, etilo o ben-
cilo.

R₂ = H, alquilo, haloalquilo, aralquilo, arilo y hetero-
alquilo.

20

R₄, R₅ y R₆ = H, alquilo, alcoxilo, nitro, alquiltio, al-
quilsulfonilo, arilsulfonilo, haloalquilo,
etc., como se define al principio; uno al
menos distinto de H.

y en el que los reactivos empleados son los siguientes:

25

1) Polvo de Zn en disolvente inerte anhidro, como benceno
y éter.

2) KHSO₄ o ácido p-toluensulfónico.

3) NaOC₂H₅ en etanol anhidro, a temperatura ambiente.

4) H₂, paladio en carbón vegetal, 2,8 kg/cm² a temperatu-
ra ambiente.

30

5) NaOH en alcohol acuoso, a 20-100°C.

6) NaOC₂H₅ o cualquiera otra base energética, como NaH o
t-butoxido de K.

7) Acido.



En dicho esquema de reacciones debe observarse que R_4 , R_5 y R_6 no tienen un significado tan amplio como el que indica la definición de los compuestos comprendidos en el invento. Esto se debe a que es muy fácil producir un gran número de esos otros indenos substituídos partiendo de los nitroindenos. En la preparación descrita en el esquema de reacciones I, pueden seguirse diversas vías alternativas. Por ejemplo, un benzaldehído substituído se condensa con un éster acético substituído, en una reacción de Claisen, o con un éster α -halopropiónico, en una reacción de Reformatsky. El éster insaturado resultante se reduce e hidroliza, y da el material de partida ácido bencilpropiónico. O bien, un éster malónico substituído, en una síntesis típica del mismo, seguida de hidrólisis ácida del éster substituído resultante, da directamente el ácido bencilpropiónico. Este último método es particularmente preferible para substitutos nitro y alquilito en el anillo de benceno.

Para preparar los compuestos según este invento pueden seguirse también varios caminos, como se ve en el esquema de reacciones II, en el cual los equivalentes son los siguientes:

X , E , R_2 , R_4 , R_6 = Como en el esquema I.

R_3 = H, levialquilo, halolevialquilo.

R_1 = Arilo o heteroarilo.

y los reactivos utilizados:

- 1) Reacción de Friedal-Crafts, con un catalizador ácido de Lewis. Cp. Reacciones Orgánicas, vol. II, pág. 130.
- 2) Calentar con ácido polifosfórico.

289077



- 3) Reacción de Reformatsky: Zn en disolvente inerte, calentar.
- 4) Acido p-toluensulfónico y CaCl_2 o I_2 , a 200°C .
- 5) Reacción de Wittig, empleando $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_1}{\text{C}}}-\text{COOE}$, a $20-80^\circ\text{C}$., en éter o benceno.
- 6) Reacción con aldehído o cetona, empleando como catalizador una base energética (t-butóxido de K o cualquier alcóxido, NaOH, KOH, NaNH_2 , etc.), calentando si hace falta para formar el carboanión en disolventes tales como amoniaco líquido, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, piridina y alcohol acuoso.
- 7) Bromo, tetracloruro de carbono a 0°C . y luego α -colidina, a $120-175^\circ\text{C}$.
- 8) A $20-80^\circ\text{C}$, $\text{R}_1-\text{CH}=\text{P}(\text{Ph})_3$, éter o benceno como disolvente.

Para preparar los compuestos empleados en este invento pueden seguirse también varios caminos, como se ve en el esquema de reacciones II. La primera etapa es ciclar el ácido β -arilpropiónico para formar una indanona, lo cual puede hacerse mediante una reacción de Friedel-Crafts, empleando un catalizador ácido de Lewis (v. Organic Reactions, vol. 2, pág. 130), o por calentamiento con ácido polifosfórico. La indanona se puede condensar con un α -haloéster en la reacción de Reformatsky, para introducir la cadena lateral de ácido alifático reemplazando el grupo carboxilo. También puede efectuarse esta introducción por medio de una reacción de Wittig, en la que el reactivo es éster α -trifenilfosfinilo, y reemplaza el carbonilo con doble enlace a un carbono. Este se reincorpora inmediatamente al indeno. Si se emplea la reacción de Reformatsky, hay que deshidratar a indeno el derivado ácido 3-hidroxi-3-alifático intermedio. La introducción del sustituto en 1 se efectúa de dos modos. El primero es la reacción directa del indeno con el aldehído de la estructura de-

289077



5 finida, empleando como catalizador una base fuerte, y calentando si hace falta para formar el carboanión. Sirven también diversas otras bases, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, sodamida, hidróxidos de amonio cuaternario, y similares. La reacción es factible en varios disolventes, polares como dimetoxietano, metanol acuoso, piridina, amoniaco líquido, dimetilformamida y análogos; o incluso no polares, como benceno, etc. Alternativamente, una indanona puede ser bromada o deshidrogenobromada a indenona como se describe en la bibliografía, y reemplazarse el indenoncarbonilo por el sustituto, empleando el compuesto α -trifenilfosfinilo de la estructura que interese. Todas estas reacciones se han expuesto en el esquema II. Nótese que E, en la tercera etapa y en la quinta, es un grupo levialquilo, por lo que forma un éster levialquílico del compuesto deseado. Este se puede hidrolizar luego para obtener los ácidos libres, de los cuales es posible obtener las sales, otros ésteres y las amidas. Las etapas 6, 7 y 8 del esquema de reacciones II son realizables también cuando E es hidrógeno.

10
15
20
25
30 Al introducir el sustituto en 1 por uno u otro de los métodos expuestos en el esquema de reacciones II, puede emplearse cualquier aldehído arílico o heteroarílico, directamente al condensar la base o bien en forma de su reactivo de Wittig. Entre los aldehídos útiles se cuentan benzaldehído y sus derivados por sustitución, como 4-clorobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 4-bromobenzaldehído, 2,4-dicloro- o dibromobenzaldehído, 4-metiltiobenzaldehído, 4-metil-, etil-, propil-, isopropil-, butil- o t-butilbenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 4-trifluorometilbenzal-

6 JUN



dehido, 3-trifluorometilbenzaldehido, 4-dimetilsulfamilbenzaldehido, 4-metilsulfamilbenzaldehido, 2-nitro-4-clorobenzaldehido, 2-metoxi-4-diclorobenzaldehido, aldehido p-anísico, aldehido salicílico, vainillina, amidas ácidas de ácido aldehido-p-tereftálico (por ejemplo, metil-, dimetil-, metiletil- y dietilamidas), piridin-2-, 3- y 4-aldehidos, tiofen-2- o 3-aldehidos, piracinaldehido, pirrol-2-aldehido, furfural, pirimidin-2-aldehido, α - y β -naftaldehido, benzotiazol-2-aldehido, 3-nitrotiofen-2-aldehido, furil-2-aldehido, 1-metilpirrol-2-aldehido, tiazol-2-aldehido, 1-metilpirazol-5-aldehido, oxazol-4-aldehido, 5-estiril-6-etoxi-oxazol-2-aldehido, 1-metilpiridin-4-aldehido, 2-etoxipiran-3-aldehido, 1-fenilpiridacin-6-aldehido, 1-metilindol-3-aldehido, 5-clorobenzo-3-aldehido, tionaften-3-aldehido, benzofuran-5-aldehido, 1-metilbenzimidazol-2-aldehido, 7-azoindol-3-aldehido, 3-metilbenzopirano, quinolin-8-aldehidos, isoquinolin-4-aldehido, quinoxalin-2-aldehido, naftiridin-2-aldehido, benzoxazol-2-aldehido; y similares. Los substitutos de anillos aromáticos se sitúan con preferencia en la posición 4.

Aunque las síntesis descritas producen ésteres de los ácidos de este invento, algunos ésteres buscados se obtienen más fácilmente formando un simple éster del ácido final, hidrolizando a ácido libre, y esterificando de nuevo. Los ésteres levialquílicos o bencílicos simples suelen ser los empleados para la síntesis de compuestos. Otros ésteres son más convenientes desde el punto de vista de la utilidad terapéutica de los compuestos, como los metoximetílico, dietilaminoetílico, dimetilaminoetílico, dimetilaminopropílico, dietilaminopropílico, N-pirrolidineti-

28907

796



lico, N-piperidinetílico, N-pirrolidimetílico, N-metil-2-pirrolidinmetílico, N-morfoliniletílico, N-etil-2-piperidinetílico, 4-metil-1-piperaziniletílico, metoxietietílico, y análogos. Generalmente se preparan del alcohol correspondiente y el ácido indenílico.

Las amidas, tanto simples como substituídas, se preparan análogamente de los ácidos indenílicos y las correspondientes aminas. Son de especial utilidad terapéutica la morfólida, la bishidroxietilamida, y similares.

De modo semejante se obtienen sales neutralizando los ácidos indenílicos con bases, o por metátesis de otras sales. Son especialmente útiles las sales metálicas, entre ellas las alcalinas y alcalinotérreas, y las de amina y amonio cuaternario, que son hidrosolubles; pero también es posible emplear sales de metales pesados, como hierro, aluminio, etc. para algunos fines.

Como se ha señalado antes, al preparar muchos tipos de los compuestos de este invento es preferible emplear un substituto nitro en el anillo benecónico del núcleo de indanona, y convertirlo más tarde en un substituto adecuado, pues por esta vía se pueden conseguir muchos. Para ello se reduce el nitro del grupo amino, y luego se recurre a la reacción de Sandmeyer, a fin de introducir cloro, bromo, ciano o xantato en lugar del amino. La hidrólisis de los cianoderivados dan la carboxamida y el ácido carboxílico; después se pueden separar otros derivados del grupo carboxilo, tales como los ésteres. Los xantatos, por hidrólisis, dan el grupo mercapto, que se puede oxidar fácilmente a ácido sulfónico, o convertir en grupo alquiltio, que por oxidación da grupos alquilsulfonilo. Es-



tas reacciones pueden efectuarse antes o después de introducir el 1-substituto.

El procedimiento del esquema de reacciones II es particularmente ventajoso cuando ha de haber substitutos no alquilos en la posición 2 del sistema anular de indeno. Substitutos tales como grupos fenilo, bencilo, alcoxilo; ariltio, como feniltio; alquiltio, con metiltio y etiltio. y nitro, se introducen mejor formando la indanona adecuada y reemplazando el grupo cetilo por la cadena lateral de ácido alifático que convenga.

Muchas de las indanonas utilizables en el esquema de reacciones II se conocen en la bibliografía, y por ello están disponibles con facilidad como intermediarios para el resto de la síntesis. Entre los compuestos de este tipo ya conocidos se cuentan: 5-metoxiindanona, 6-metoxiindanona, 6-metil-2-bencilindanona, 5-metilindanona, 5-metil-6-metoxiindanona, 5-metil-7-cloroindanona, 4-metoxi-7-cloroindanona, 4-isopropil-2, 7-dimetilindanona, 5-nitroindanona, 7-nitroindanona, 7-fenilindanona, 2-fenilindanona, 6,7-benzoindanona, 5,6,7-tricloroindanona, 5-benciloxiindanona, 2-n-butylindanona, 5-metiltioindanona, 5-metoxi-7-nitroindanona.

El invento se puede ilustrar por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 12

6-Metoxi-2-metilindanona.

En un matraz de tres bocas y 500 ml. se ponen 36,2 g (0,55 mol.) de polvo de cinc, y en un embudo de carga de 250 ml. se vierte una solución de 80 ml. de benceno anhidro, 20 ml. de éter anhidro, 80 g. (0,58 mol.) de aldehido p-anf-



sico y 98 g. (0,55 mol.) de 2-bromopropionato de etilo. Se añaden unos 10 ml. de la solución al polvo de cinc, agitando vigorosamente, y la mezcla se calienta un poco, hasta que se inicie una reacción exotérmica. Los otros reactivos se añaden a gotas, con tal ritmo que la mezcla de reacción refluya por sí misma (unos 30-35 minutos). Terminada la adición, la mezcla se pone en un baño de agua, y se calienta 30 minutos a reflujo. Después de enfriar a 0°C. se añaden 250 ml. de ácido sulfúrico al 10%, agitando vigorosamente. La capa bencénica se extracta dos veces con porciones de 50 ml. de ácido sulfúrico al 5%, y se lava dos veces con porciones de 50 ml. de agua. Las capas ácidas acuosas se reúnen, y se extractan con 2 x 50 ml. de éter. Los extractos etéreos y bencénicos reunidos se desecan sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente y el fraccionamiento del residuo a través de una columna de Vigreux de 6", dan 89 g. (69%) del producto, propionato de etil-2-hidroxi-2-(p-metoxifenil)-1-metilo, p.eb. 165-160°C. a 1,5 mm.

Por el método descrito en la bibliografía, el compuesto anterior se convierte en 6-metoxi-2-metilindanona.

EJEMPLO 2º

Acetato de etil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

Una solución de 13,4 g. de 6-metoxi-2-metil-indanona y 21 g. de bromoacetato de etilo en 45 ml. de benceno se añade en cinco minutos a 21 g. de amalgama de cinc (preparada según Org.Syn.Coll., vol. 3) en 110 ml. de benceno y 40 ml. de éter seco. Se añaden unos cristales de yodo para iniciar la reacción, y la mezcla reaccionante se man-

F 6 JUN



tiene a temperatura de reflujo (unos 65°C.) calentando por fuera. A intervalos de tres horas se añaden dos cargas de 10 g. de amalgama de cinc y 10 g. de éster bromado, y la mezcla se somete luego ocho horas a reflujo.

5 Después de agregar 30 ml. de etanol y 150 ml. de ácido acético, se vierte la mezcla en 700 ml. de ácido acético acuoso 1:1. Se separa la capa orgánica, y la acuosa se extracta dos veces con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavan bien con agua, hidróxido amónico y agua. De-
10 secando sobre sulfato sódico, evaporando el disolvente en vacío y aspirando a 80°C. (temperatura del baño a 1-2 mm. se obtienen unos 18 g. de acetato de etil-(1-hidroxi-2-metil-6-metoxi-indenilo) crudo.

15 Una mezcla del hidroxiéster crudo precedente, 20 g. de ácido p-toluensulfónico monohidratado y 20 g. de cloruro cálcico anhidro en 250 ml. de tolueno, se tiene a reflujo durante la noche. Se filtra la solución, y el residuo sólido se lava con benceno. La solución bencénica reunida se lava con agua, bicarbonato sódico y agua, y se deseca
20 luego sobre sulfato sódico. Después de evaporar el acetato crudo de etil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo, se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, y se eluye el producto con éter de petróleo-éter (50-100% v/v), en forma de aceite amarillo (11,8 g. 70%).

25

EJEMPLO 32

6-Metoxi-2-metilindanona.

Se añade ácido α -metil- β -(p-metoxifenil)-propiónico (15 g.) a 170 g. de ácido polifosfórico a 50°C., y la mezcla se calienta dos horas a 83-90°C. Se vierte el jara-



be en agua de hielo, se agita durante media hora, y se extracta luego tres veces con éter. Se lava la solución etanólica dos veces con agua y cinco veces con NaHCO_3 al 5%, hasta eliminar todo el ácido. La solución neutra remanente se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. Evaporando la solución, deja 9,1 g. de indanona, en forma de aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 4º

Acido α -metil- β -(p-metiltiofenil)-propiónico.

A una solución de 2,3 g. (0,1 mol.) de sodio en 100 ml. de alcohol absoluto se añaden 17,4 g. (0,1 mol.) de malonato de dietilmetilo y 17,3 g. (0,1 mol.) de cloruro de p-metiltiobencilo. Se calienta la mezcla tres horas a reflujo en un baño de agua; se vierte en agua, y la solución acuosa se extracta seis veces con éter y se deseca. Luego se evapora, y da malonato de dietilmetil-p-metiltiobencilo. El producto crudo se saponifica, calentándolo con un exceso de hidróxido sódico al 4% en solución etanólica acuosa. La solución así obtenida se concentra, se extracta con éter para eliminar todo material neutro, y se acidifica con ácido sulfúrico diluido. La mezcla ácida se calienta una hora en baño de vapor, se enfría, y se extracta luego con éter. Evaporando la solución etérea, se obtiene ácido α -metil- β -(p-metiltiofenil)-propiónico.

EJEMPLO 5º

Acetato de etil-3-hidroxi-2-metil-5-nitro-3-indanilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 2º, empleando cantidades equivalentes de 2-metil-6-nitroindanona en vez de



la 6-metoxi-2-metilindanona. Después de condensar la mezcla, se añaden 30 ml. de etanol y 50 ml. de ácido acético, y se vierte todo en 700 ml. de agua. La extracción con éter da acetato de etil-3-hidroxi-2-metil-5-nitro-3-indanilo.

5

EJEMPLO 6º

Acetato de etil-5-dimetilamino-3-hidroxi-2-metil-3-indanilo.

10

Una solución de 0,05 mol. de acetato de etil-3-hidroxi-2-metil-5-nitro-3-indanilacetato, 0,2 mol. de formaldehído acuoso al 38%, y 2 ml. de ácido acético en 100 ml. de etanol, se reduce catalíticamente en presencia de un catalizador de Pd/C al 10% a 2,8 kg/cm² de hidrógeno y temperatura ambiente. La solución se filtra, se evapora y se cromatografía sobre 300 g. de sílice gelatinosa, y da acetato de etil-5-dimetilamino-3-hidroxi-2-metil-3-indanilo.

15

EJEMPLO 7º

Acetato de etil-5-nitro-2-metil-3-indenilo.

20

Se tiene a reflujo durante la noche una mezcla de 10 g. de acetato de etil-3-hidroxi-2-metil-5-nitro-3-indanilo, 15 g. de ácido p-toluensulfónico monohidratado; y 20 g. de cloruro cálcico anhidro en 150 ml. de 1,2-dimetoxietano. La solución caliente se filtra, y se añade luego a 500 ml. de agua. Se trata la solución con un ligero exceso de hidróxido sódico diluido, y se extracta con éter. Por evaporación de la solución etérea y cromatografía del producto crudo sobre 200 g. de alúmina neutra, y elución con éter-éter de petróleo (20-50% v/v), se obtiene acetato de etil-5-nitro-2-metil-3-indenilo.

25

289077



EJEMPLO 82

Acido 1-p-clorobencilidenil-5-metoxi-2-metil-5-indenil-acético.

5 A una solución de 1,35 g. de acetato de etil-(5-metoxi-2-metil-3-indenilo) en 7,0 ml. de dimetoxietano seco, se añaden 0,80 g. de p-clorobenzaldehido y luego 0,635 g. de t-butoxido potásico, enfriando con hielo y agitando. Al añadir la base, el color amarillo débil se vuelve púrpura intenso. Se agita la mezcla reaccionante cuatro horas

10 a 0°C., y en este intervalo cambia el color a pardo claro, y se separa gradualmente una sal potásica insoluble. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por la noche, y se convierte en pasta espesa. El precipitado (de partículas muy finas) se centrifuga, y se lava con 3 ml. de

15 dimetoxietano. El precipitado amarillo pálido se disuelve en una pequeña cantidad de agua caliente, y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El sólido amarillo se filtra y se seca a 70°C. y 1 mm. (105 g.). El ácido crudo se disuelve en 10 ml. de metanol a calor suave. Al enfriar

20 a temperatura ambiente, se recupera un primer producto (0,61 g.) en agujas finas. El agua madre se concentra en vacío hasta 5 ml. y enfriando en un refrigerador se obtiene una segunda porción de 0,15 gramos. Las dos porciones reunidas, de p.fus. 153-166° (que se consideran como metanol solvata-

25 do), se recristalizan una vez más en 5 ml. de metanol, y luego en 4 ml. de benceno (disuelto en caliente) más 2 ml. de Skellysolve B. Enfriando a 0°C. se obtienen 440 mg. del ácido puro, p.fus. 167-168°C., en prismas de color amarillo claro. Absorción UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ 2400, 2880 y 3400; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 628, 450

30 y 405.

89077



EJEMPLO 9^a

Acido 1-p-clorobenciliden-5-dimetilamino-2-metil-3-indenil-acético.

5 A una solución de 2,5 g. del éster del ejemplo 6^a
en 15 ml. de 1,2-dimetoxietano a 0°C., se añaden 1,4 g. de
p-clorobenzaldehido, y luego 1,1 g. de t-butóxido potásico.
La mezcla de reacción se tiene cuatro horas en baño de hie-
lo, y se deja reposar 18 horas a temperatura ambiente. La
mezcla se diluye con 15 ml. de éter, y se filtra la sal po-
10 tásica. Esta se disuelve en 30 ml. de agua, y se neutrali-
za con ácido clorhídrico diluido a 6-6,5 de pH. El ácido
crudo precipitado se recoge por filtración y se cromatogra-
fia sobre una columna de sílice gelatinosa, eluyendo con
éter-éter de petróleo (50-100% v/v), para obtener ácido 1-
15 p-clorobenciliden-5-dimetilamino-2-metil-3-indenilacético
puro.

EJEMPLO 10.

Acido 1-benciliden-5-metoxi-2-metil-3-indenilacético.

20 Una solución de 1,98 g. (0,009 mol.) de ácido 5-
metoxi-2-metil-3-indenilacético (p.fus. 172°C.) proceden-
te de la saponificación ya descrita del éter etílico respec-
tivo, en 25 ml. de 1,2-dimetoxietano, se añade a gotas a
una suspensión de sodamida (de 0,46 g. de sodio) en 250 ml.
de amoníaco líquido. Se agita la mezcla veinte minutos, y
25 se agrega una solución de 1,00 g. de benzaldehido en 5 ml.
de 1,2-dimetoxietano. Al cabo de tres horas, se añaden 1,24
g. de cloruro amónico, y luego 10 ml. de agua, para descom-
poner la mezcla reaccionante. Se vierte la mezcla en agua, y
se extracta con éter. Se acidifica la fase acuosa con áci-

89077^B



do clorhídrico, para obtener 2,7 g. del producto. La re-
cristalización en acetato de etilo y éter de petróleo da
ácido 1-benciliden-5-metoxi-2-metil-3-indenilacético puro,
p.fus. 162-163,5°C.

5

EJEMPLO 11.

Acido 1-(p-metilbenciliden)-5-metoxi-2-metil-3-indenil-
acético.

10

Empleando p-tolualdehído en vez de benzaldehído
en el ejemplo 10, se obtiene ácido 1-(p-metilbenciliden)-5-
metoxi-2-metil-3-indenilacético, p.fus. 174-176°C.

EJEMPLO 12.

Acido 5-metoxi-1-oxo-3-indanilacético.

15

Una mezcla de 10 g. de ácido β -(m-metoxifenil)-glu-
térico en 100 ml. de ácido polifosfórico se calienta a 90-
120°C. bajo nitrógeno, agitando, durante dos horas. La
mezcla se vierte en 1,5 litros de agua helada, agitando, y
la emulsión resultante se extracta con cuatro porciones de
200 ml. de éter. Se lava la capa etérea con agua, y se de-
seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente
y cromatografía del residuo sobre una columna de sílice gela-
tinoso (450 g.), se obtiene ácido 5-metoxi-1-oxo-3-indanila-
cético.

20

El ácido se convierte en su éster metílico del mo-
do usual, con cloruro de hidrógeno en metano.

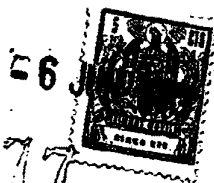
25

EJEMPLO 13.

Acido 1-p-clorobenciliden-5-metoxi-3-indanilacético.

Una solución recién preparada de n-butil-litio
(0,1 mol.) en 60 ml. de éter se añade a gotas a una mezcla
de 0,1 mol. de bromuro de trifenil-p-clorobencilfosfonio y

89377



500 ml. de éter, en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar una hora a temperatura ambiente, se añade 0,09 mol. del mencionado acetato de indanilo en 50 ml. de éter, y la mezcla se calienta en un balón a 50-80°C. durante dos a cuatro horas. Después de enfriar la solución, se filtra, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta consistencia de jarabe. El producto crudo se cromatografía sobre 600 g. de alúmina lavada con ácido, empleando como eluente una mezcla de éter y éter de petróleo (20-50% v/v).

La saponificación de este éter con hidróxido sódico 0,1n en etanol acuoso al 90%, a temperatura ambiente durante 18 horas, da el correspondiente ácido 1-p-clorobenciliden-5-metoxi-3-indanilacético.

EJEMPLO 14.

Acido 1-(p-clorobenciliden)-5-hidroxi-3-metil-3-indenilacético.

Se calienta bajo nitrógeno a 170-180°C., durante 30 minutos, una mezcla de 0,2 g. de ácido 1-(p-clorobenciliden)-5-metoxi-2-metil-3-indenilacético y 2,0 g. de clorhidrato de piridina. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre agua helada, y se extracta con éter. La solución etérea se lava una vez con ácido clorhídrico diluido, y luego se extracta con bicarbonato sódico. La solución en bicarbonato se acidifica, y se extracta de nuevo con éter. La evaporación de la solución etérea, y la recrystalización del sólido remanente en cloroformo y éter de petróleo, dan ácido 1-(p-clorobenciliden)-5-hidroxi-2-metil-3-indenilacético, p.fus. 175,5-176°C.

EJEMPLO 15.Acido α -(5-metoxi-2-metil-3-indenil)-propiónico.

5 Se sigue la técnica del ejemplo 2^a, empleando cantidades equivalentes de α -bromopropionato de etilo en vez de bromoacetato de etilo. Se obtiene así α -(1-hidroxi-6-metoxi-2-metil-1-indanil)-propionato de etilo, que se deshidrata a α -(5-metoxi-2-metil-3-indenil)-propionato de etilo del mismo modo. Espectro UV del producto: λ máx. 2210, 2610, 2930 y 3040 Å; E% 709, 221, 115 y 107.

10 El éster obtenido se saponifica, y da ácido α -(5-metoxi-2-metil-3-indenil)-propiónico. Absorción UV: λ máx. 2210, 2625, 2930, 3040 Å; E% 795, 301, 132 y 128.

EJEMPLO 16.Acido α -(1-p-clorobenciliden-5-metoxi-2-metil-3-indenil)-propiónico.

15 A 1,0 g. de ácido α -(5-metoxi-2-metil-3-indenil)-propiónico en 4,5 cc. de DME desecado con CaH a O₂, se añaden 0,572 g. (0,004 mol.) de p-clorobenzaldehído, y luego 0,46 g. de t-butóxido potásico. Se observa al momento una coloración púrpura. La mezcla se conserva tres horas y media a esta temperatura, y después se deja dos días en reposo a temperatura ambiente.

20 Se vierte la mezcla de reacción en agua, se acidifica con HCl 2,5n y se extracta con éter. La solución etérea se extracta después con solución de Na₂CO₃ al 5%. La solución en carbonato se filtra, se acidifica con HCl 2,5n y se extracta con Et₂O. La solución etérea se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. A continuación se filtra la solución etérea, se convierte en un aceite ama-



289077

5 rillo, y éste en el éster metílico, refluendo 4 1/2 horas con 150 cc. de metanol anhidro y 5 cc. de H₂SO₄ concentrado. La solución metanólica se concentra hasta 20 cc. y se vierte en éter y agua. La capa etérea se lava con agua, soluciones de bicarbonato y carbonato, y agua, y se deseca sobre Na₂SO₄. Se filtra la solución, se añaden 10 g. de sílice gelatinosa, y se concentra la mezcla hasta sequedad en un evaporador giratorio. Este sólido se pone sobre una

10 columna de 200 g. de sílice gelatinosa, y se eluye con benceno y CHCl₃ al 1:1. Cada fracción es de unos 80 cc. La fracción 16-25 da 250 mg. del éster metílico puro, en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 250-260 mg. de este aceite. Absorción UV: λ_{máx.} 3410, 2875, 2380 Å.

15 A este aceite en 3,9 cc. de EtOH se añade 0,3 cc. de NaOH 11,7n y 0,3 cc. de H₂O, y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. La mezcla de saponificación a 235 mg. de ácido α-(1-p-clorobenciliden-5-metoxi-2-metil-3-indenil)-propiónico, en forma de sólido amarillo. Absorción UV: λ_{máx.} 2410, 2880 y 3440 Å; E_{1%} 542, 509 y 370.

20 Calculado para C₂₀H₁₈ClO₃: C, 70,27; H, 5,30; Cl, 10,37. Hallado: C, 69,56; H, 5,61; Cl, 10,68.

EJEMPLO 17.

25 Acido α-1-(p-metiltiobenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenil-propiónico.

A una solución de 0,5 g. (0,00192 mol.) de ácido etil-α-2-metil-5-metoxi-3-indenil-propiónico y 0,595 g. (0,0039 mol.) de p-metiltiobenzaldehído en 3 ml. de piridina anhidra, se añaden 1,63 g. de una solución de hidróxido

289077



de benciltrimetilamonio al 40% (Triton-B) en metanol.

La solución purpúrea rojiza resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche.

5 La mezcla se vierte en una mezcla de hielo y agua, se acidifica en HCl 2,5n, y se extracta con éter. La solución etérea se lava con HCl 2,5 n hasta acidificar las lavaduras (una vez), y luego con agua hasta neutralizar. Se extracta la capa etérea con solución de Na_2CO_3 al 5%. Esta solución se lava con éter, se acidifica, y 10 se extracta con éter. La solución etérea se lava con agua, se deseca sobre Na_2SO_4 , y se concentra en vacío hasta obtener un aceite amarillo que forma una espuma amarilla transparente sólida al aspirar a 0,5-1 mm. Rendimiento: 650 mg. (93%). La cromatografía en capa delgada 15 del producto muestra sólo una mancha al eluirlo con una mezcla de isopropanol, NH_4OH al 10% y acetato de etilo (4:3:5 v/v). Absorción UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ 3525, 2910, 2540, 2450; $\epsilon_{\%}$ 399, 260, 510, y 498.

EJEMPLO 18.

20 Morfolida acética de 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

25 En un matraz secado, con condensador y tubo desecador, una mezcla de ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético (0,01 mol.) y cloruro de tionilo (0,03 mol.) se calienta en baño de vapor hasta que cesa el desprendimiento de gases. Luego se retira el exceso de cloruro de tionilo en vacío, y el residuo se recoge en un ligero exceso de éter anhidro, y se añade lentamente a una solución de morfolina seca (0,035 mol.) en 100

89077-6



ml. de éter, enfriada en hielo y vigorosamente agitada. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, se filtra, se lava el clorhidrato de morfolina con éter en exceso, y los filtrados etéreos reunidos se lavan con 2 x 100 ml. de agua, se desecan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran, y se elimina en vacío el exceso de éter. La cromatografía del producto crudo sobre una columna de sílice gelatinosa, eluyendo con éter en éter de petróleo (50-100% v/v), da la morfolidina buscada.

De manera análoga, se obtienen las respectivas amidas; reemplazando la morfolina por una cantidad equivalente de las aminas enumeradas a continuación: dimetilamina, etanolamina, bencilamina, N,N-di-etiletildiamina, glicinato de bencilo, piperidina, pirrolidina, N-metilpiperacina, N-fenilpiperacina, N-hidroxietilpiperacina, piperacina, dietilamina, dietanolamina, anilina, p-etoxianilina, p-cloroanilina, p-fluoroanilina, p-trifluorometilanilina, butilamina, ciclohexilamina, metilamina, D-glucosamina, tetra-o-acetil-d-glucosamina, D-galactosilamina, D-manosilamina, N,N-dimetilglicinamida, N,N-dibutilglicinamida, N-metil-2-aminometilpiperidina, N-metil-2-aminometilpirrolidina, β -etoxietilamina, Di-(β -etoxietil)amina, β -fenetilamina, α -fenetilamina, dibencilamina, D-manosamina.

EJEMPLO 19.

25 Esteres del ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético.

A. Esteres simples.

Una mezcla de 0,1 mol. de ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético, 0,2 g. de ácido p-toluensulfónico, 100 ml. de etanol absoluto y 75 ml. de benceno seco, se somete a reflujo en baño de vapor, mientras

89077

76



se destila poco a poco el disolvente. Al cabo de 17 horas, se retira el disolvente residual, a presión reducida. El residuo se suspende en bicarbonato sódico, y luego con agua, hasta neutralizar. El éster etílico resultante se puede recrystalizar en disolventes orgánicos tales como acetato de etilo, benceno y similares. Con metanol, propanol, t-butanol y alcohol bencílico en vez de etanol en esta técnica, se obtienen los correspondientes ésteres metílico, propílico, t-butílico y bencílico.

10

B. Esteres alcoxialquílicos.

Se añade éster clorometilmetílico (0,055 mol.) a una suspensión de ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético (0,05 mol.) y carbonato potásico anhidro (0,15 mol.) en 250 ml. de acetona anhidra. Se tiene la mezcla en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añade éster etílico (unos 200 ml., y se filtra la mezcla. El filtrado se lava una vez con 100 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico, y dos veces con 100 ml. de agua, y se deseca sobre sulfato sódico anhidro. Luego se filtra, y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre 200 g. de alúmina lavada con ácido, empleando como eluyente éster y éster de petróleo (de 10 a 60% de éster en volumen), para obtener 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacetato de metoximetilo

15

20

25

C. Esteres dietilaminoalquílicos.

Se añade una solución de 0,0054 mol. de N,N'-diciclohexilcarbodiimida en 6 ml. de tetrahidrofurano anhidro a otra de ácido 1-p-clorobencil-2-metil-5-metoxi-



89077

3-indenilacético (0,005 mol.) y 2-dietilaminoetanol (0,0054 mol.) en 17 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La dicitclohexilurea se retira por filtración, y al filtrado se añaden 2 ml. de ácido acético glacial. Después de tener la mezcla una hora en reposo, se filtra, y al filtrado se añaden 200 ml. de éter. La solución se extracta luego tres veces con 100 ml. de HCl 2,5n, y los extractos se reúnen, se lavan dos veces con 100 ml. de éter, se enfrían con hielo, se alcalinizan ligeramente con NH₄OH concentrado, y se extractan tres veces con 100 ml. de éter. Los extractos etéreos se reúnen, se lavan diez veces con 100 ml. de agua, para eliminar indicios de la amina inicial, se desecan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y se evaporan en vacío. El residuo oleoso es acetato de β -dietilaminoetil-1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

Empleando en este procedimiento 2-dimetiletanol, 3-dimetilamino-1-propanol-3-dietilamino-1-propanol, N- β -hidroxietilpiperidina, N- β -hidroxietilpirrolidina, N-hidroximetilpirrolidina, N-metil-2-hidroximetilpirrolidina, N-etil-2-hidroximetilpiperidina, 1- β -hidroxietil-4'-metilpiperacina o N- β -hidroxietilmorfolina en vez de 2-dietilaminoetanol, se obtienen los correspondientes ésteres β -dimetilaminoetílico, γ -dimetilaminopropílico, γ -dietilaminopropílico, β -N-piperidinetílico, β -N-pirrolidinetílico, N-pirrolidinilmetílico, 2'-(1'-metilpirrolidinilmetílico), 4-metil-1-piperaciniletílico, N-etil-2-piperidiniletílico y N-morfoliniletílico.

D. Acetato de fenil-1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.



Una solución de 0,0054 mol. de N,N'-diciclohexil-
carbodiimida en 6 ml. de tetrahidrofurano anhidro se aña-
de a otra de ácido 1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-metoxi-
3-indenilacético (0,005 mol.) y fenol (0,0054 mol.) en 17
5 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agita vi-
gorosamente y se deja sedimentar tapada durante la noche,
a temperatura ambiente.

Después de separar por filtración la N,N'-dici-
clohexilurea, se añaden al filtrado 2 ml. de ácido acéti-
co glacial, y se deja reposar la mezcla durante una hora.
10 Se filtra, se añaden al filtrado 200 ml. de éter, y se la-
va la solución etérea con 2 x 100 ml. de solución satura-
da de bicarbonato sódico y 3 x 100 ml. de agua, y se de-
seca sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtra, se
15 concentra en vacío hasta 25 ml. y se somete a cromatogra-
fía sobre una columna de 150 g. de alúmina lavada con áci-
do, empleando como eluente éter y éter de petróleo (10-
60%v/v), para obtener acetato de fenil-1-p-clorobencilide-
nil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

20 Análogamente, empleando 2-(2-metoxietoxi)-etanol,
glicol o N-acetil-etanolamina en lugar de fenol en el pro-
cedimiento anterior, se obtienen respectivamente acetato
de 2-(2-metoxietoxi)-etil-1-p-clorobencilidenil-2-metil-
5-metoxi-3-indenilo, acetato de β -hidroxietil-1-p-cloro-
25 bencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo y acetato de β -
acetamidoetil-1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-
indenilo.

Se somete a reflujo cinco horas bajo nitrógeno,
agitando rápidamente, una mezcla de 0,06 mol. de acetato
30 de 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilo y sodio

283077



y 0,05 mol. de bromuro de tritilo en 100 ml. de benceno anhidro. La mezcla de reacción caliente se filtra, y el filtrado se concentra en vacío. El aceite remanente se recristaliza en metiletilcetona, y da acetato de tritil-1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

Empleando cualquiera de los otros ácidos 3-indenílicos descritos en varios ejemplos en vez del aquí mencionado, en cualquiera de las preparaciones precedentes, se obtienen los correspondientes ésteres.

EJEMPLO 20.

N-(1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil-acetil)-glicina.

A. Glicinato de bencil-N-(1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacetilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 18, empleando acetato de bencilamino en vez de la morfolina, para producir este compuesto.

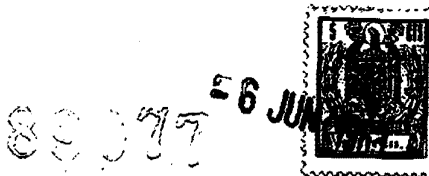
B. N-(1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacetil)-glicina.

Se deja reposar 18 horas a temperatura ambiente glicinato de bencil-N-(1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacetilo) (0,003 mol.) en una mezcla de 25 ml. de etanol anhidro y 2,5 ml. de hidróxido sódico normal. La solución se diluye con agua y se extracta con éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y el producto orgánico se extracta con acetato de etilo, se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. Evaporando la solución, se obtiene N-(1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacetil)-glicina.

Usando en el anterior procedimiento cualquiera de los ácidos 1-aralquiliden-3-indenilalifáticos de los otros ejemplos en vez del ácido -1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacetico, se obtiene la correspondiente indenilacilglicina.

EJEMPLO 21.

2-Metil-6-fluoroindanona-1.



A. Cinamato de etil-4-fluoro- α -metilo.

En un matraz redondo seco de 3 bocas y un litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro y tubo de admisión de nitrógeno, se carga hidruro sódico (0,384 mol.). Se añade
5 propionato de etilo (1,45 mol.), manteniendo la temperatura a unos 10°C. con un baño de hielo seco y acetona. Se agrega luego etanol absoluto (0,48 ml.), y seguidamente una mezcla de propionato de etilo (0,78 mol.) y p-fluorobenzaldehído (0,322 mol.), a ritmo adecuado para que la temperatura se mantenga a 15-20°C.
10 La mezcla se enfría a 15°C, se reemplaza el citado baño por uno de hielo, y se agita la mezcla durante una hora. Se añade una solución de 29,2 ml. de ácido acético glacial en 108 ml. de agua, se agita la mezcla unos quince minutos, se lleva a un embudo separador, se separan las capas, y la acuosa se extracta con 2 x 54
15 ml. de éter. Se reúnen las capas etéreas y orgánicas, se lavan con 2 x 36 ml. de agua y 3 x 97 ml. de solución acuosa de carbonato potásico, se desecan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran, y se elimina el disolvente en vacío. La destilación del residuo oleoso en vacío da cinamato de etil-4-fluoro- α -metilo, p.eb. 125-131°C. a 5-6 mm.
20

De manera análoga, con o-fluorobenzaldehído, m-fluorobenzaldehído o p-trifluorometilbenzaldehído, siguiendo la técnica anterior, se obtienen cinamato de etil-2-fluoro- α -metilo, cinamato de etil-3-fluoro- α -metilo, y cinamato de etil-4-trifluorometil- α -metilo, respectivamente.
25

B. Acido 4-fluoro- α -metilcinámico.

A una solución de cinamato de etil-4-fluoro- α -metilo (0,01 mol.) en 25 ml. de etanol se añade otra de hidróxido potásico (0,01 mol.) en 5 ml. de agua, y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno.
30



89077

no. Se añade agua (unos 100 ml.); la mezcla acuosa se lava con 3 x 100 ml. de éter, se enfría con hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2,5n, y se extracta con 3 x 100 ml. de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos reunidos se lavan con 2 x 100 ml. de agua, se desecan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran, y se elimina en vacío el disolvente, que deja ácido 4-fluoro- α -metilcinámico, p.fus. 151-153°C. (en etanol).

Similarmente, empleando en este procedimiento cinamato de etil-2-fluoro- α -metilo; cinamato de etil-3-fluoro- α -metilo o cinamato de etil-4-trifluorometil- α -metilo en lugar de cinamato de etil-4-fluoro- α -metilo, se obtienen ácido 2-fluoro- α -metilcinámico, ácido 3-fluoro- α -metilcinámico y ácido 4-trifluorometil- α -metilcinámico, respectivamente.

C. Ácido 4-fluoro- α -metilhidrocinámico.

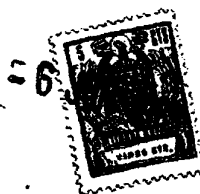
Una solución de ácido 4-fluoro- α -metilcinámico (0,23 mol.) en 800 ml. de etanol anhidrido se reduce a temperatura ambiente, a una presión de hidrógeno de 2,8 kg/cm², en presencia de 2 g. de paladio al 5% sobre carbón. Después de filtrar, se evapora el etanol en vacío, se agregan varias porciones de 40 ml. de benceno, y se destilan para eliminar humedad. El residuo oleoso, desecado en vacío, deja ácido 4-fluoro- α -metilhidrocinámico.

De manera análoga, la reducción de ácido 2-fluoro- α -metilcinámico, ácido 3-fluoro- α -metilcinámico y ácido 4-trifluorometil- α -metilcinámico, por el procedimiento anterior, da los correspondientes derivados de 1 ácido hidrocinámico.

D. 2-Metil-6-fluoroindanona-1.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 3º, empleando ácido 4-fluoro- α -metilhidrocinámico en vez de ácido metilmetoxifenilpropiónico allí utilizado, para obtener

289077



2-metil-6-fluoro-inadanona-1.

Análogamente, por este procedimiento, seguido de cromatografía sobre una columna de alúmina lavada con ácido (1:30 v/v), eluyendo con éter y éter de petróleo (0-60% v/v), para la 5-fluoro-2-metilindanona-1, se obtienen 4-fluoro-2-metilindanona-1, 5-fluoro-2-metilindanona-1 y 6-trifluorometilindanona-1; a partir de ácido 2-fluoro- α -metilhidrocinámico, ácido 3-fluoro- α -metilhidrocinámico y ácido 4-trifluorometil- α -metilhidrocinámico, respectivamente.

EJEMPLO 22.

Acetato de etil-2-metil-5-fluoro-3-indenilo.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 2^o, empleando 2-metil-6-fluoroindanona-1 en vez de 6-metoxi-2-metilindanona. El producto es acetato de etil-2-metil-5-fluoro-3-indenilo.

Similarmente, empleando en el procedimiento anterior 4-fluoro-2-metilindanona-1, 5-fluoro-2-metilindanona-1 o 6-trifluorometil-2-metilindanona-1, en lugar de 2-metil-6-fluoroindanona-1, se obtienen respectivamente acetato de etil-2-metil-7-fluoro-3-indenilo, acetato de etil-2-metil-6-fluoro-3-indenilo y acetato de etil-2-metil-5-trifluorometil-3-indenilo.

EJEMPLO 23.

Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-fluoro-3-indenilacético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 8^o, empleando acetato de etil-2-metil-5-fluoro-3-indenilo en vez del éster indenílico utilizado allí como material de partida;

2890776 JUN



para obtener ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-fluoro-3-indenilacético.

De manera análoga, el empleo de acetato de etil-2-metil-6-fluoro-3-indenilo, acetato de etil-2-metil-7-fluoro-3-indenilo o acetato de etil-2-metil-5-trifluorometil-3-indenilo en el mismo procedimiento, da ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-6-fluoro-3-indenilacético, ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-7-fluoro-3-indenilacético y ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-trifluorometil-3-indenilacético, respectivamente.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8^o, parte A, pero empleando además p-metoxibenzaldehído en lugar de p-clorobenzaldehído, se obtiene ácido 1-p-metoxibenciliden-2-metil-5-fluoro-3-indenilacético.

EJEMPLO 24.

Acido 1-p-clorobenciliden-2-fenil-5-metoxi-3-indenilacético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 2^o, empleando 2-fenil-6-metoxi-indanona-1 en lugar de 6-metoxi-2-metilindanona, para obtener acetato de etil-2-fenil-5-metoxi-3-indenilo. Si se emplea éste en el procedimiento del ejemplo 8^o, se obtiene ácido 1-p-clorobenciliden-2-fenil-5-metoxi-3-indenilacético. Con 2-fenilindanona-1 como material de partida en vez de 2-fenil-6-metoxiindanona, se obtiene ácido 1-p-clorobenciliden-2-fenil-3-indenilacético.

Empleando en el procedimiento anterior 2-tienil-6-metoxiindanona-1 (preparada por condensación según Claisen de aldehído anísico sobre 2-acetato de etiltienilo, se-

- 6 JUN



guida de reducción catalítica sobre paladio o ciclación con ácido polifosfórico) en lugar de 2-fenil-6-metoxiindanona-1, se obtiene el 2-tienilderivado correspondiente.

EJEMPLO 25.

5 Acido 1-p-clorobenciliden-2-bencil-5-metoxi-3-indenilacético

Se sigue el procedimiento del ejemplo 21-A, empleando p-metoxibenzaldehido como reactivo, para obtener cinamato de etil-4-metoxi- α -bencilo. Este compuesto se utiliza en el procedimiento del ejemplo 21-B; el producto del mismo se emplea en el procedimiento del ejemplo 21-C, y el resultante sirve para el procedimiento del ejemplo 21-D. El compuesto así preparado es el intermedio 2-bencil-6-metoxiindanona-1. Empleando en el procedimiento del ejemplo 21-D el conocido ácido α -bencilhidrocinámico, se obtiene 2-bencilindanona-1.

Se sigue la técnica de los ejemplos 22 y 23 con las 2-bencilindanonas así preparadas como materiales de partida. Los compuestos resultantes son ácido 1-p-clorobenciliden-2-bencil-5-metoxi-3-indenilacético y ácido 1-p-clorobenciliden-2-bencil-3-indenilacético.

EJEMPLO 26.

2-Metoxi-4-metil-indanona-1.

Una solución de 0,05 mol. de 2-hidroxi-4-metilindanona y 0,055 mol. de t-butóxido potásico en 250 ml. de dimetilformamida se trata con 0,06 mol. de yoduro de metilo durante 18 horas, a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se diluye con 700 ml. de agua, y se extracta con 2 x 300 ml. de éter. La solución etérea se deseca so-



bre sulfato sódico, se evapora hasta consistencia siruposa, y se somete a cromatografía sobre 200 g. de alúmina lavada con ácido, eluyendo con éter y n-hexano (20-50% v/v), para obtener 2-metoxi-4-metilindanona-1.

5

EJEMPLO 27.

Acido 1-p-clorobenciliden-2-metoxi-7-metil-3-indenilacético.

A. Acetato de etil-(1-hidroxi-2-metoxi-4-metil-indenilo).

10 Empleado en el ejemplo 28 2-metoxi-4-metil-indanona-1 en vez de 6-metoxi-2-metil-indanona-1, se obtiene acetato de etil-(1-hidroxi-2-metoxi-7-metilindenilo).

B. Acetato de etil-2-metoxi-7-metil-3-indenilo.

15 A una solución de éster hidroxílico precedente (0,05 mol.) y piridina (0,06 mol.) en 200 ml. de éter. se añade a gotas 0,055 mol. de clorosulfinato de metilo, enfriando con hielo y agitando. Terminada la adición, se agita la mezcla cuatro horas a temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se lava con ácido clorhídrico 0,1n, con agua, y luego con bicarbonato sódico al 5%. Después de
20 desecar sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente en vacío, y el residuo se piroliza bajo nitrógeno, en presencia de 0,5 ml. de quinolina a 160-240°C. (temperatura de baño de aceite). El producto de la pirólisis se redisuelve en éter, se lava con agua, y se deseca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente y la cromatografía del
25 residuo sobre 200 g. de alúmina lavada con ácido, eluyendo con éter y n-hexano (20-60% v/v), dan acetato de etil-2-metoxi-7-metil-3-indenilo.

C. Acido 1-p-clorobencilidenil-2-metoxi-7-metil-3-indenil-acético.

26 JUN



289077

Empleando el éster indenílico anterior en vez del acetato de etil-(5-metoxi-2-metil-3-indenilo del ejemplo 8^o, se obtiene ácido 1-p-clorobenciliden-2-metoxi-7-metil-3-indenilacético.

5 D. Acido 1-p-clorobenciliden-2-hidroxi-7-metil-indenilacético.

10 El producto de la parte C se emplea en el procedimiento del ejemplo 14 en lugar del ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético allí usado, para obtener ácido 1-p-clorobenciliden-2-hidroxi-5-metil-3-indenilacético.

EJEMPLO 28.

Acido 1-p-clorobenciliden-5-fenil-3-indenilacético.

15 Se sigue el procedimiento del ejemplo 21-C, empleando ácido p-fenilcinámico en vez del ácido α -(metil-4-fluorocinámico) utilizado allí. El ácido hidrocínámico resultante se utiliza en el procedimiento del ejemplo 3^o para obtener 6-fenilindanona-1. Este compuesto sirve en el procedimiento del ejemplo 2^o para producir acetato de etil-6-fenil-3-indenilo, y el éster se condensa con p-clorobenzaldehído en el procedimiento del ejemplo 8^o para formar el ácido 1-p-clorobenciliden-5-fenil-3-indenilacético buscado.

20 Empleando en el ejemplo 2^o la 7-fenilindanona-1, y condensando el producto con p-clorobenzaldehído en el procedimiento del ejemplo 8^o, se obtiene ácido 1-p-clorobenciliden-4-fenil-3-indenilacético.

EJEMPLO 29.

25 A. Acido 1-p-clorobenciliden-2-feniltio-3-indenilacético.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2^o, se con-



vierte 2-feniltioindanona-1 en acetato de etil-2-metiltio-3-indenilo. Este éster se condensa con p-clorobenzaldehído en el procedimiento del ejemplo 8^a, para formar el ácido 1-p-clorobenciliden-2-feniltio-3-indenilacético buscado.

5

B. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metiltio-5-metoxi-3-indenilacético.

En atmósfera de nitrógeno, se añade lentamente 2-bromo-6-metoxi-indanona (0,1 mol.), disuelta en 150 ml. de metanol seco, a una solución de tiometóxido sódico preparada a partir de 2,5 g. de sodio y 100 ml. de metanol seco que contiene 0,1 mol. de metilmercaptan. La solución se tiene una hora a reflujo, se concentra en vacío, se vierte sobre agua, y se extracta con éter. La solución etérea se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente, seguida de cromatografía sobre 300 g. de alúmina lavada con ácido, eluyendo con éter y n-hexano (10-50% v/v), da 2-metiltio-6-metoxi-indanona.

10

15

20

Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 2^a y 8^a, la citada indanona se convierte sucesivamente en acetato de etil-5-metoxi-2-metiltio-3-indenilo y en ácido 1-p-clorobenciliden-5-metoxi-2-metiltio-3-indenilacético.

25

EJEMPLO 30.

Acido 1-p-clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil- α -dimetilaminoacético.

A. α -Aminoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo.

Una mezcla de 0,01 mol. de glioxalato de etil-2,6-

28377



dimetil-3-indenilo (preparada con 2,6-dimetil-indeno y éster oxálico), clorhidrato de hidroxilamina (0,026 mol.), etanol (20 ml.) y 5 ml. de piridina, se calienta en baño de vapor durante tres horas, en atmósfera de nitrógeno.

5 La mezcla se concentra en vacío hasta unos 10 ml. y se vierte en 250 ml. de hielo y agua. Fundido el hielo, se recoge el material orgánico, se lava bien con agua hasta que desaparezca el olor de piridina, y se seca. El producto se disuelve en 25 ml. de etanol, y se añade 0,03

10 mol. de ácido acético glacial. Se agrega poco a poco cinc en polvo (0,012 mol.), y se calienta suavemente la mezcla, hasta que se disuelva todo el cinc. Se filtra la mezcla, y se añaden 50 ml. de HCl 2,5n. La fase acuosa se lava tres veces con 50 ml. de cloroformo, se enfría, y se

15 alcaliniza débilmente con NH_4OH concentrado. Luego se extracta tres veces con 50 ml. de cloroformo. Se reúnen estos extractos, se lavan dos veces con 100 ml. de agua, y se desecan sobre K_2CO_3 . La solución se filtra y se concentra en vacío, para obtener α -aminoacetato de etil-

20 2,6-dimetil-3-indenilo.

B. α -Dimetilaminoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo.

Una solución de α -aminoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo (0,05 mol.) y yoduro de metilo (0,15 mol.) en 100 ml. de acetona se agita 18 horas a temperatura ambiente en presencia de un exceso (0,2 mol.) de carbonato potásico. La solución se filtra, se concentra en vacío y se vierte en 300 ml. de agua. El producto se extracta con éter, se lava con agua y se deseca sobre sulfato sódico. La solución etérea se evapora hasta consistencia de jarabe

25

289077

26 JUN



y se cromatografía sobre 200 g. de alúmina neutra, eluyendo con éter y éter de petróleo (20-100% v/v, p.eb. 30-60°), para obtener α -dimetilaminoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo.

5 C. Acido 1-p-clorobencilidenil-2,6-dimetil-3-indenil- α -dimetilaminoacético.

10 Se sigue el procedimiento del ejemplo 8°, con el α -dimetilaminoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo precipitado en vez del éster indenílico utilizado allí. El producto aislado se purifica por cromatografía sobre un lecho de placas delgadas de 20 x 20 cm. de sección transversal, revestidas de sílice gelatinosa, se eluye con acetato de etilo e isopropanol, y da ácido 1-p-clorobencilidenil-2,6-dimetil-3-indenil- α -dimetilaminoacético.

15 EJEMPLO 32.

Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -dimetilaminoacético.

A. 2-Metil-5-metoxiindeno.

20 1) A una mezcla de 7,56 g. de borohidruro sódico y 200 ml. de isopropanol, se añade a gotas una solución de 0,2 mol. de 2-metil-6-metoxiindanona en 50 ml. de isopropanol, durante media hora, a temperatura ambiente. La mezcla se calienta luego cuatro a ocho horas a reflujo, y a la reducción sigue una cromatografía en capa delgada.
25 Después de enfriar, se vierte la mezcla en un litro de agua helada, y se extracta con 3 x 150 ml. de éter. La solución etérea se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora, para obtener 2-metil-6-metoxi-1-indanol.



2) Este indanol (0,05 mol.) se disuelve en una mezcla de 25 ml. de éter y 4,4 g. (0,055 mol.) de piridina. La solución se enfría a 0°C., y se le añaden despacio 5,8 g. (0,05 mol.) de clorosulfinato de metilo en 20-25 minutos. Después de agitar 30-60 minutos más a 0-5°C, se vierte la mezcla en agua helada, y se extracta con éter. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico 0,2n, bicarbonato sódico y agua, y se deseca sobre sulfato sódico. La solución desecada se evapora, y deja un residuo, que por pirólisis bajo nitrógeno, destilando a la vez a temperatura de baño (100-310°C.) en vacío parcial, da 2-metil-5-metoxiindeno, en forma de líquido amarillo.

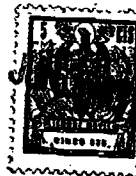
B. Glioxalato de metil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

A una solución de 1 g. de sodio en 20 ml. de etanol absoluto se añaden 7,5 g. de 2-metil-5-metoxiindeno y 6 g. de oxalato de dimetilo. Se deja reposar la solución una a dos horas, a temperatura ambiente, y se calienta luego en baño de vapor para completar la reacción. La mezcla se enfría, y se vierte en agua helada. Después de extraer con éter para eliminar los subproductos, se acidifica la capa acuosa, y da glioxalato de metil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

C. α-Dimetilaminoacetato de etil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

Se siguen las técnicas de los ejemplos 30A y 30B, por este orden, comenzando con el producto de la parte B en vez del glioxalato de dimetil-3-indenilo allí empleado, para obtener α-dimetilaminoacetato de etil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

28357



D. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -dimetilaminoacético.

5 Por el procedimiento del ejemplo 82, empleando el producto de la parte C en vez del acetato de indenilo allí usado, se obtiene ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -dimetilaminoacético.

EJEMPLO 33:

Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -metoxiacético.

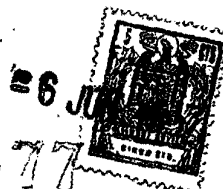
10 A. α -Hidroxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

15 A una solución de glioxalato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo (0,01 mol.) en 50 ml. de metanol, se añade en porciones 0,005 mol. de borohidruro sódico, enfriando en hielo y agitando. Después de dos horas a 0-5°C. y cuatro horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se vierte en agua helada que contiene un exceso de ácido acético. El producto se extrae con éter, y la solución etérea se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se cromatografía sobre 20 una columna de sílice gelatinosa (200 g.), se eluye con éter y éter de petróleo (50-100% v/v), y da α -hidroxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

B. α -Tosiloxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

25 A una solución de 0,02 mol. de α -hidroxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo en 100 ml. de piridina a 0-5°C se añade 0,025 mol. de cloruro de p-toluensulfonilo, en porciones. Se deja la mezcla 18 horas en reposo a 5-10°C, y se vierte luego en agua helada. El producto se extrae con éter, se lava con ácido clorhídrico di-

289077



5 luído, bicarbonato sódico y agua, y se deseca luego sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre una columna de 500 g. de sílice gelatinosa, eluyendo con benceno y éter de petróleo (10-50% v/v), se obtiene el sulfonato buscado.

C. α -Metoxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

10 Una solución de 0,05 mol. de α -tosiloxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo y 0,05 mol. de metóxido sódico en 300 ml. de metanol se calienta a reflujo durante cuatro a ocho horas, bajo nitrógeno, hasta neutralizarla. La mezcla se concentra en vacío hasta unos 100 ml. se vierte en agua, y se extracta con éter. La solución etérea se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora. El residuo, por cromatografía sobre una columna de 500 g. de sílice gelatinosa y elución con éter y éter de petróleo (30-100% v/v), da el producto α -metoxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

15 D. Acido 1-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -metoxiacético.

20 Por el procedimiento del ejemplo 8^o empleando el producto de la parte C en vez del éster indenílico allí usado, se obtiene ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5, α -dimetoxi-3-indenilacético.

25 E. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -hidroxiacético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 8^o, empleando el producto del ejemplo 33A en lugar del acetato de etil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo, más dos veces la fracción molar de t-butóxido potásico. El producto obtenido es ácido 1-p-



clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -hidroxi-acético.

EJEMPLO 34.

5 Acido 1-(p-nitrobenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético.

Por el procedimiento del ejemplo 8º, empleando p-nitrobenzaldehido en lugar de p-clorobenzaldehido, se obtiene acetato de 1-(p-nitrobenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenilo.

10 Análogamente, el uso de m-trifluorometilbenzaldehido o de 3,4-diclorobenzaldehido en vez de p-nitrobenzaldehido en el procedimiento anterior, da ácido 1-(m-trifluorometilbenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético y ácido 1-(3,4-diclorobenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético, respectivamente.

EJEMPLO 35.

15 Acido 1-(3-nitrotienil-2-formiliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético.

20 Por el procedimiento del ejemplo 8º, empleando nitrotiofen-2-carboxaldehido en vez de p-clorobenzaldehido, se obtiene ácido 1-(3-nitrotienil-2-formiliden)-2-metil-5-metoxi-3-indenilacético.

25 De manera análoga, con 2-tiofencarboxaldehido, 2-furaldehido, N-metilpirrol-2-aldehido, tiazol-2-carboxaldehido, piridin-2-aldehido, piridin-3-aldehido, piridin-4-aldehido, 1-metilimidazol-5-aldehido, 1-metilindol-3-carboxaldehido, N-metilpiperidin-4-carboxaldehido, quinoxalin-2-carboxaldehido, 5-cloro-3-benzofuran-

39077



5 carboxaldehido, 5-benzofurancarboxaldehido, 3-tianafte-
carboxaldehido, 1-metil-bencimidazol-3-carboxaldehido,
4H-1-3-metil-4-oxo-2-benzofurancarboxaldehido, 2-fenil-
2,5-dihidro-3-piridacincarboxaldehido, 3-quinolincarboxal-
dehido, 4-quinolincarboxaldehido, 5-quinolincarboxaldehi-
do, 6-quinolincarboxaldehido, 7-quinolincarboxaldehido;
8-quinolincarboxaldehido, 2-etoxitetrahidropiran-3-car-
boxaldehido, 4-oxazol-carboxaldehido, 5-etoxi-4-estiril-
2-oxazolcarboxaldehido, 4-isoquinolincarboxaldehido, 7-
10 azaindol-3-carboxaldehido, o 1,7-nafttridin-2-carboxaldehi-
do, se obtienen en el procedimiento anterior los corres-
pondientes ácidos inden-3-acéticos substituídos.

EJEMPLO 36.

Acido 1-p-clorobenciliden-2-fluoro-3-indenilacético.

15 Se sigue el procedimiento del ejemplo 2º, emplean-
do 2-fluoroindanona en vez de la indanona allí utilizada.
El producto se emplea luego en el procedimiento del ejem-
plo 8º, y da ácido 1-p-clorobenciliden-2-fluoro-3-indenila-
cético.

EJEMPLO 37.

α -Fluoroacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

20 Una mezcla de fluoruro potásico (0,1 mol.) y α -
tosiloxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo
(0,05 mol.) en 200 ml. de dimetilformamida se calienta
25 dos a cuatro horas bajo nitrógeno a temperatura de refluj-
jo. La mezcla de reacción se enfría, se vierte en agua
helada, y se extracta luego con éter. La solución etérea
se lava con agua y con bicarbonato sódico, y se deseca



sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre una columna de alúmina lavada con ácido (300 g.), eluyendo con éter y éter de petróleo (20-50% v/v), se obtiene el producto, α -fluoroacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

Este producto se emplea luego en el procedimiento del ejemplo 8^a para obtener ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -fluoroacético.

EJEMPLO 38.

10 Acido 1-p-clorobenciliden-5-metoxi-2-metil-3-indenil- α -morfolinacético.

Una solución de α -tosiloxiacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo (0,01 mol.) y morfolina (0,03 mol.) en 50 ml. de 1,2-dimetoxietano se calienta cuatro a ocho horas a reflujo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentra a 1/3 de su volumen primitivo, se diluye con agua, y se extracta con éter. La solución etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de la solución y cromatografía del residuo sobre una columna de 100 g. de alúmina neutra, eluyendo con éter y éter de petróleo (50-100% v/v), se obtiene el producto, α -morfolinacetato de metil-5-metoxi-2-metil-3-indenilo.

Este producto se emplea luego en el procedimiento del ejemplo 8^a para obtener ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -morfolinacético.

EJEMPLO 39.

15 Acido α -[1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil]- α -benciltioacético.

Se sigue el procedimiento del ejemplo 49, empleando 0,05 mol. de bencilmercaptan en lugar de 0,03 de mor-



23577

folina, en la primera etapa, para obtener ácido α -(1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil)- α -benciltioacético.

EJEMPLO 40.

5 Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -fluorometilacético.

10 Por el procedimiento del ejemplo 2^a, empleando α -bromo- β -fluoropropionato de etilo en vez de bromoacetato de etilo, se obtiene α -fluorometilacetato de etil-2-metil-5-metoxi-3-indenilo. Este se emplea luego en el procedimiento del ejemplo 8^a para obtener ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi- α -fluorometilacético.

EJEMPLO 41.

15 Acido 1-p-clorobenciliden-2-fluorometil-5-metoxi-3-indenilacético.

20 Se sigue el procedimiento del ejemplo 1^a, empleando α -bromo- β -fluoropropionato de etilo en vez de 2-bromopropionato de etilo, para obtener 6-metoxi-2-fluorometilindanona. Esta se utiliza luego en el procedimiento del ejemplo 2^a para obtener acetato de etil-2-fluorometil-5-metoxi-3-indenilo, con el que se obtiene en el ejemplo 8^a ácido 1-p-clorobenciliden-2-fluorometil-5-metoxi-3-indenilacético.

EJEMPLO 42.

25 α -(1-p-Clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil)-glicina.

A. α -Acetamidoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo.

El producto del ejemplo 30-A se agita en piridina con un exceso de anhídrido acético. La mezcla se sumerge en

289377-6 JUN 1971



agua, y el producto, α -acetamidoacetato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo, se extracta con éter. Los extractos se lavan con HCl diluído, y luego con agua hasta neutralizar; se desecan sobre Na_2SO_4 , y se evaporan.

5 B. Acido 1-p-clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil- α -acetamidoacético.

Con el producto de la parte A en el procedimiento del ejemplo 82, se obtiene el precitado compuesto.

C. α -(1-p-Clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil)-glicina.

10 El producto de la parte B se calienta en baño de vapor durante seis horas, en solución 2n de NaOH. La mezcla se enfría y se neutraliza a pH 6,5 con HCl diluído, y da el mencionado aminoácido.

EJEMPLO 43.

15 Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -alquilacético.

A. 1-p-Clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-indenilacetamida.

20 En el procedimiento del ejemplo 18, con una solución etérea de amoniaco en vez de la morfolina, se obtiene esta amida.

B. 1-p-Clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil-acetonitrilo.

25 Una mezcla de 10 g. de la amida de la parte A y 20 cc. de POCl_3 se calienta a 90-100°C. durante cuatro a cinco horas; se vierte luego en agua de hielo, y se extrae con 100 ml. de éter. El extracto se lava con bicarbonato sódico, se deseca sobre Na_2SO_4 y se evapora, para ob-



tener el citado nitrilo.

289577

C. 1-p-Clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -alilacetonitrilo.

5 Una mezcla de 0,01 mol. del nitrilo de la parte B y 0,01 mol. de NaNH_2 en tolueno (100 cc.) se agita a temperatura ambiente. Se añade cloruro de alilo (0,015 mol.), y la mezcla se agita durante tres a cuatro horas; y luego se vierte en un volumen grande de agua, y se extrae con éter. El extracto se deseca y se evapora hasta sequedad, para obtener el α -alilnitrilo.

D. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metoxi-3-indenil- α -alilacético.

15 El α -alilnitrilo del ejemplo 43-C se tiene ocho horas a reflujo en un volumen grande de ácido sulfúrico 6n. La mezcla se enfría, se diluye con 4-5 volúmenes de agua, y se extrae con éter. El extracto se deseca y se evapora hasta sequedad, y da el ácido α -alilacético.

EJEMPLO 44.

Acido α -(1-p-clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil)acrílico

20 A. Acido etil- α -(2,6-dimetil-3-indenil)-acrílico.

25 Una mezcla de 1 mol. de glioxalato de etil-2,6-dimetil-3-indenilo (v. ejemplo 30-A) y 1 mol. de trifetilfosfoniometileno, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$, se agita dos horas a temperatura ambiente, y luego otras dos horas a reflujo. La mezcla se sumerge en un volumen grande de agua, y la capa bencénica se separa y deseca. La evaporación del benceno deja como residuo ácido etil- α -(2,6-dimetil-3-indenil)-acrílico.

289377

- 6



B. Acido α -(1-p-clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil)-acrílico.

5 El producto del ejemplo 44-A, utilizado en el procedimiento del ejemplo 82, da ácido α -(1-p-clorobenciliden-2,6-dimetil-3-indenil)-acrílico.

EJEMPLO 45.

A. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-nitro-3-indenilacético.

10 El producto del ejemplo 72-A se emplea en el procedimiento del ejemplo 82 para producir ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-nitro-3-indenilacético.

B. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-amino-3-indenilacético.

15 El producto de la parte A (1 mol.) se añade poco a poco a una solución de sulfuro sódico al 10% en reflujo (suficiente para una proporción más de 10 molar). La mezcla se somete varias horas a reflujo, y se enfría. Luego se acidifica con cuidado hasta que no se desprenda ya H₂S y la mezcla dé reacción ácida a papel de rojo Congo. El
20 residuo se filtra, se lava hasta neutralizar con agua, y se suspende en solución acuosa diluida de bicarbonato sódico. La suspensión se filtra, y se acidifica el filtrado. El precipitado, ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-amino-3-indenilacético, se aísla por filtración, se lava y se
25 seca.

C. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-acetilamino-3-indenilacético.

Una mezcla de 5 g. del producto de la parte B, 5 g. de anhídrido acético y 50 ml. de piridina, se calienta a



reflujo hasta que una fracción no dé esencialmente amina libre. La mezcla se evapora luego hasta sequedad en vacío, y dá ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-acetilamino-3-indenilacético. Empleando otros anhídridos, como el propiónico o el butírico, o cloruros de ácidos, como el de benzoi-
5 lo, en vez de anhídrido acético, se obtiene el 5-acilamino-derivado correspondiente.

D. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metilamino-3-indenilacético.

10 Una mezcla de 0,1 mol. del producto de la parte C, 0,1 mol. de hidruro sódico y 100 ml. de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente mientras se añade 0,15 mol. de yoduro de metilo. La mezcla se agita hasta terminar substancialmente la reacción, y se añade luego a 200 ml. de agua
15 fría. Después de agregar solución de NaOH en exceso, se tiene la mezcla a reflujo hasta desacilar casi por completo. Por acidificación, la mezcla da un precipitado de ácido 1-clorobenciliden-2-metil-5-metilamino-3-indenilacético.

20 E. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-ciano-3-indenilacético.

El producto del ejemplo 45-B se disuelve en veinte veces su peso de Hcl 5n, y se añade gradualmente poco más de una proporción molar de nitrito sódico, a 0-5°C. La mezcla se agita luego hasta completar la diazoación. Luego
25 se vierte, agitando, en una suspensión de cianuro cuproso en agua que contenga carbonato sódico en exceso, y la solución se mantiene alcalina agregando el Na_2CO_3 necesario. La mezcla se filtra, y se acidifica el filtrado. Se filtra el precipitado, se deseca, y se recristaliza en éter de pe-

289977



troleo y éter, para obtener ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-ciano-3-indenilacético.

F. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-carboxamido-3-indenilacético.

5 El producto de la parte E se agita a temperatura ambiente con ácido sulfúrico concentrado, hasta completar virtualmente la hidrólisis. Luego se aísla sumergiéndolo en agua, y da el carboxamidoderivado antedicho.

10 G. Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-carboxi-3-indenilacético.

El producto de la parte F se somete a reflujo en NaOH 5n hasta completar esencialmente la hidrólisis. Acidificando la mezcla, se precipita el mencionado producto, que por agitación a temperatura ambiente en metanol, etanol, 15 propanol o butanol, en presencia de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico, da los correspondientes ésteres metílico, etílico, propílico o butílico, por ejemplo, 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-carbometoxi-3-indenilacetato de metilo.

EJEMPLO 46.

20 Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metiltio-3-indenilacético

Por el procedimiento del ejemplo 12, substituyendo el aldehído p-anísico por p-metiltiobenzaldehído, se obtiene propionato de etil-2-hidroxi-2-(p-metiltiofenil)-1-metilo, y de éste, 6-metiltio-2-metilindanona. Este producto se emplea 25 luego en el ejemplo 22, y da acetato de etil-5-metiltio-2-metil-3-indenilo, que, utilizando en el procedimiento del ejemplo 82, da ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-metiltio-3-indenilacético.



5 Si en este procedimiento, en vez de metiltiobenzaldehído, se emplean 4-metilsulfonilbenzaldehído, 4-dimetilsulfamilbenzaldehído, 4-dimetilaminoetilbenzaldehído, 4-fenilsulfonilbenzaldehído, 4-benciloxibenzaldehído, 4-fenoxibenzaldehído o 4-ciclohexilbenzaldehído, se obtienen los correspondientes 5-metilsulfonil-, 5-dimetilsulfamil-, 5-dimetilaminoetil-, 5-fenilsulfonil-, 5-benciloxi-, 5-fenoxi- y 5-ciclohexilindenos.

10 Empleando el 5-metiltiocompuesto así preparado en el procedimiento del ejemplo 14, se obtiene el correspondiente 5-mercaptoderivado.

EJEMPLO 47.

Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-aliloxi-3-indenilacético.

15 Una mezcla de 0,1 mol. de ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-hidroxi-3-indenilacético, 500 ml. de acetona, 0,2 mol. de K_2CO_3 y 0,15 mol. de cloruro de alilo se somete a reflujo durante la noche. La mezcla se sumerge luego en mucha agua, se acidifica, y se extracta con éter. El extracto etéreo se deseca y se evapora, para obtener el 5-
20 aliloxi-compuesto.

Empleando bromuro de ciclopentilo en vez de bromuro de alilo, se obtiene el correspondiente 5-ciclopentiloxi-compuesto.

EJEMPLO 48.

25 Acido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-vinil-3-indenilacético.

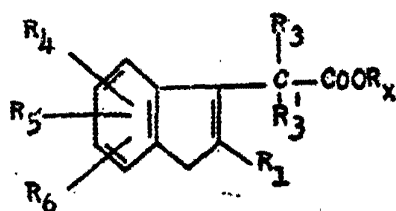
Una mezcla de ácido 1-p-clorobenciliden-2-metil-5-dimetil-aminoetil-3-indenilacético (ejemplo 46), yoduro de metilo en exceso molar y etanol, se calienta hasta completar

289077

- 6



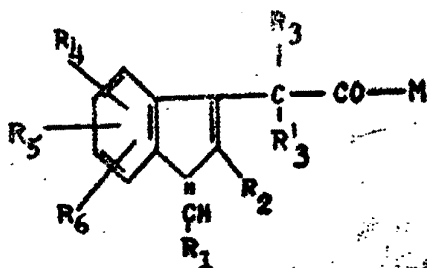
de los grupos que definen R_4 ; y M, hidroxilo, levialcoxilo simple o sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino, y el grupo OMe, donde Me es un catión que consiste en agitar un compuesto de estructura



donde R_x es un grupo alifático esterificante, con un compuesto de fórmula R_1CHO , en un disolvente inerte y en presencia de una base enérgica; convertir si se quiere el éster de ácido alifático en el ácido libre, mediante saponificación; y convertir si se quiere el ácido alifático en una amida, formando el cloruro de ácido y tratando éste con una amina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el aldehído es p-clorobenzaldehído, el disolvente es dimetilformamida, y la base es 5-butóxido potásico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en la aplicación al tratamiento de las inflamaciones, de los compuestos de la estructura



289077

66 JA



5 donde R_1 puede ser arilo o heteroarilo; R_2 , hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalquilo, alquiltio y ariltio; R_3 , hidrógeno, levialquilo, haloalquilo, fluor, amino, acilamino, dialquilamino, N-morfolino, alquenilo, aralquiltio, hidroxilo y alcoxilo, y en unión de R'_3 , un metileno; R'_3 , hidrógeno, y en unión de R_3 , un metileno; R_4 , R_5 y R_6 , hidrógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, sulfamilo, alquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, halógeno, ciano, carboxilo, carboalcoxilo, carbamido, arilo, haloalquilo, alqueniloxilo, aralquilo, alquenilo, ariloxilo, cicloalquilo y cicloalquiloxilo; y M, hidroxilo, levialcoxilo simple o substituído, amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino; y el grupo OMe, donde Me es un catión, se administran dosis de 10-2000 mg. diarios de uno de tales compuestos, así como de sus 2,3-dihidroderivados.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-acético.

25 5.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-metiltiobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-propiónico.

6.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-propiónico.

30 7.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-metiltiobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-propiónico.

26 JUN



denil-2-metil-5-dimetilamino-3-indenil)-acético.

8.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-dimetilamino-3-indenil)-acético.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-trifluorometilbencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-propiónico.

10 10.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-fluoro-3-indenil)-acético.

11.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el ácido α -(1-p-bromobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-acético.

15 12.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es el éster β -dietilaminoetílico del ácido α -(1-p-clorobencilidenil-2-metil-5-metoxi-3-indenil)-acético.

13.- Procedimientos de obtención de productos antiflogísticos.

20 Esta memoria consta de cincuenta y cinco páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 6 JUN. 1963

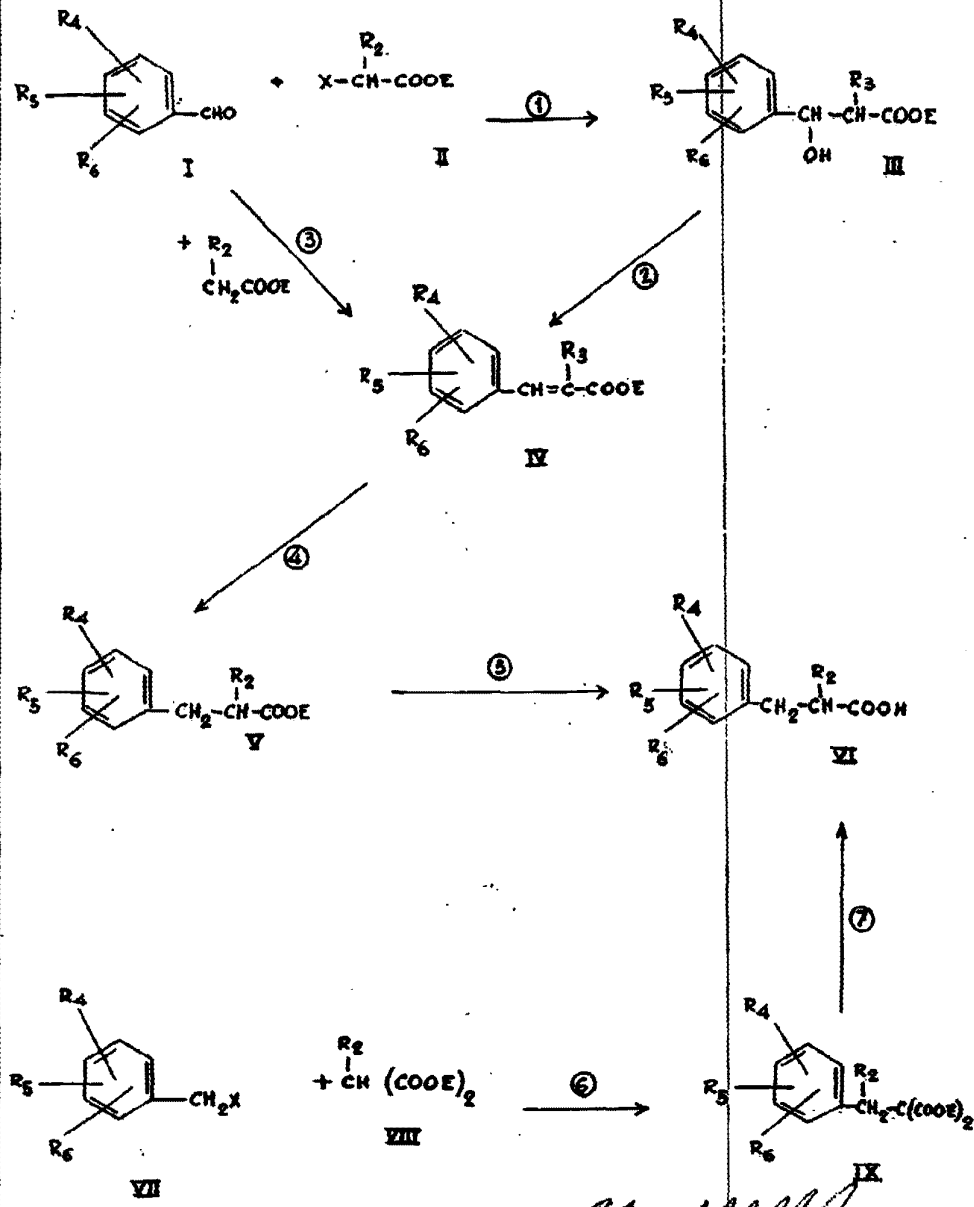
15 JUN 1963



ESQUEMA DE REACCIONES I

289077

Preparación de materiales de partida del ácido β-αr/propionico



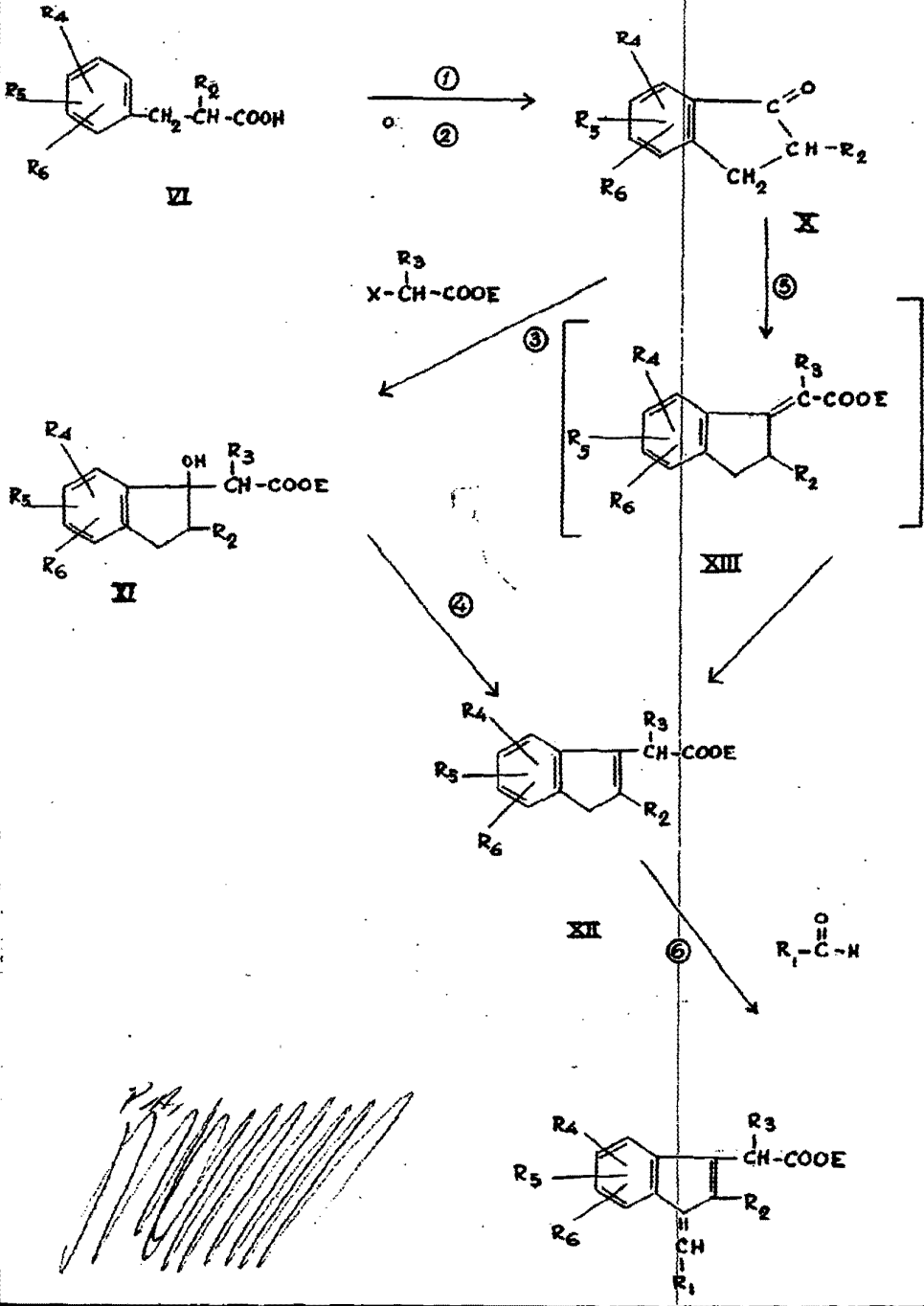
[Handwritten scribbles and signatures at the bottom of the page]



ESQUEMA DE REACCIONES II

289077

Preparación de ácidos α -(1-substituto-metil-3-indenil)-alifáticos

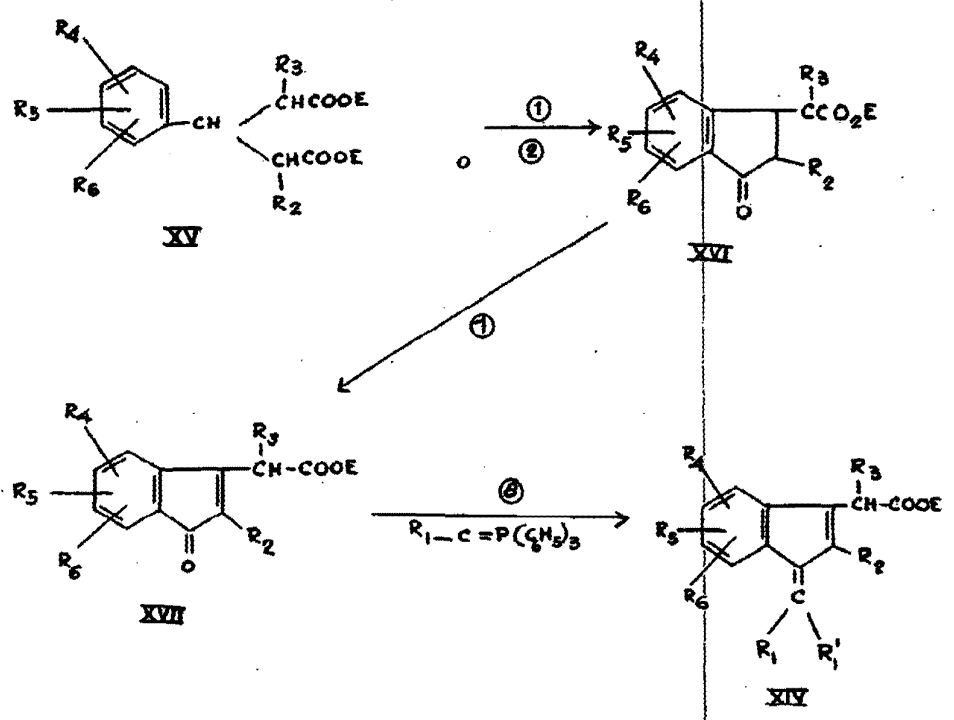




289077

CONTINUACION ESQUEMA DE REACCIONES II

289077



PA.

