

322454



PATENTE DE INVENCION

Case 2100.

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la preparación de derivados
de indano"

- - - - -

Solicitante: S A N D O Z, A.G.,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

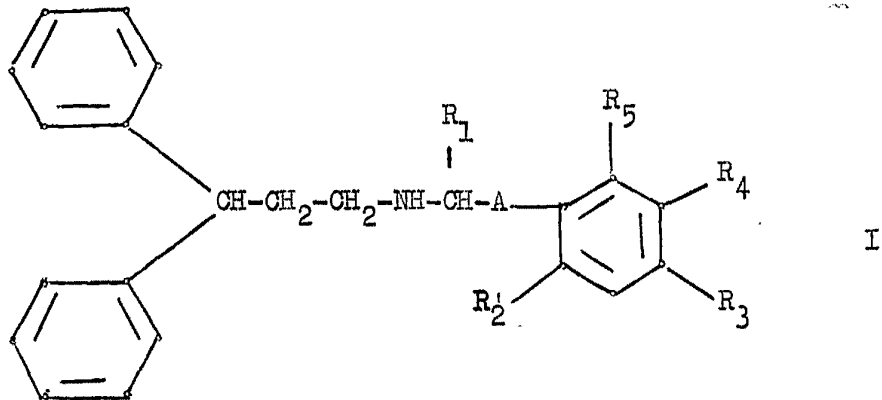
- - - - -

La presente invención se relaciona con
nuevos derivados de indano y con procedimientos para
su producción.

La presente invención proporciona deri-
vados de indano de fórmula I,

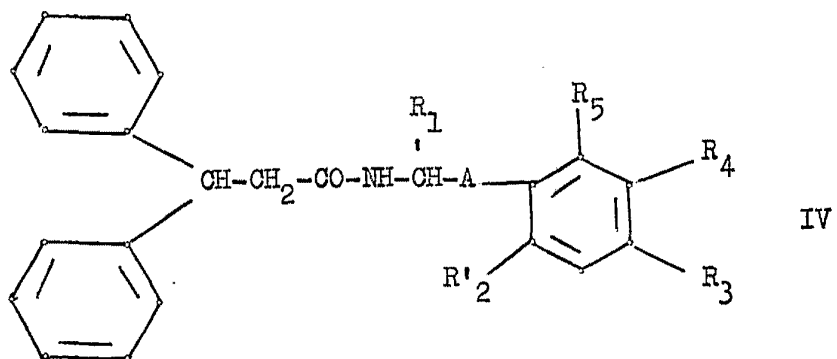
5.

322454



5. en la que A significa un enlace directo o un radical metileno, R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o metoxi, y una de R_3 y R_5 junto con R_4 forma una cadena trimetilénica, mientras que el símbolo restante significa un átomo de hidrógeno, y sus sales de adición de ácido.

10. La presente invención proporciona además procedimientos para la producción de los compuestos I y sus sales de adición de ácido, caracterizados porque se reduce un compuesto de fórmula general IV,





en la que R_1 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados, y R'_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, cuando se usa un compuesto IV en el que R'_2 significa un radical metoxi y se desea producir un compuesto I en el que R_2 significa un radical hidroxilo, se disocia el radical metoxi en forma conocida y, cuando se requiere una sal de adición de ácido, se salifica el compuesto I resultante.

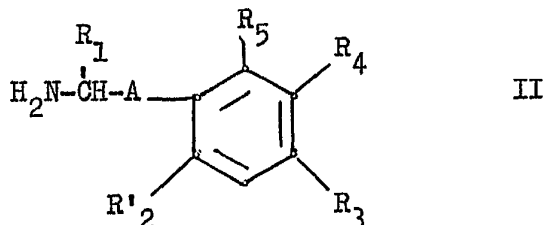
5.

10.

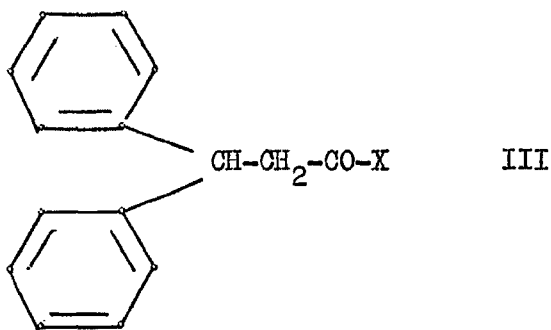
El radical metoxi puede ser disociado ya sea mediante el agente de reducción utilizado para la reducción del compuesto IV o con ácido clorhídrico o bromhídrico.

15.

Los compuestos de fórmula general IV pueden producirse por acilación de un compuesto de fórmula general II,



en la que A , R_1 , R'_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados, con un derivado reactivo del ácido difenil-propiónico de fórmula III,



322454



-4-

en la que X significa un átomo de cloro o bromo o el radical azida, en presencia de un agente ligador de ácidos.

- Los siguientes son ejemplos de indanos aminoalquílicos de fórmula II adecuados:
5. 4- ó 5-(2-aminopropil)-indano, 5-(2-aminoetil)- o 5-aminometil-indano, 5-metoxi-6-(2-aminopropil)-indano, 5-metoxi-6-(2-aminoetil)-indano, 5-metoxi-4-aminometil-indano y 4-(1-aminoetil)-indano; los derivados reactivos
10. de ácido de fórmula III preferidos son el cloruro o la azida del ácido 3,3-difenil-propiónico.

Un método específico para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

- Se deja reaccionar un compuesto II durante 5 a 20 horas con 0,5 a 2 equivalentes de un derivado reactivo del ácido difenil-propiónico III. Es preferible usar el compuesto III en la forma del cloruro de ácido, en cuyo caso la temperatura de reacción preferentemente es de 40-100°C; cuando se
15. usa la azida correspondiente, se efectúa preferentemente la reacción a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de agentes ligadores de ácido que pueden usarse: carbonato potásico, una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina, dietil-anilina y trietil-amina, o un exceso del compuesto
20. II usado para la acilación. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o tolueno pero también puede usarse
25. como disolvente la base orgánica terciaria usada como
- 30.

322454



-5-

- agente ligador de ácidos. Después de haberse completado la acilación se sacude la mezcla de la reacción entre una solución acuosa de ácido tartárico y un disolvente no miscible con agua, después de lo cual
5. se separa la fase orgánica, se sacude perfectamente con una solución de soda y seguidamente con agua, se seca y se evapora. El residuo puede purificarse mediante cristalización y/o cromatografía, pero generalmente se sigue elaborando como producto bruto.
10. La reducción del amida (IV) se efectúa preferentemente haciendo reaccionar con hidruro de litio-aluminio en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura elevada. En el caso de que se halle presente un radical metoxi,
15. este puede ser disociado simultáneamente dependiendo del tiempo y temperatura de la reacción. Si la reducción se efectúa en tetrahidrofurano hirviendo (es decir a una temperatura de aproximadamente 65°C), el radical metoxi no es afectado prácticamente; a temperaturas más elevadas, sin embargo, por ejemplo en
20. dioxano hirviendo (P.E. 101°C), la disociación ocurre hasta un punto avanzado dependiendo del tiempo de reacción. Después de hervir durante 3 a 24 horas se descompone el exceso de agente de reducción y el complejo formado mediante la adición por gotas de metanol y a continuación solución saturada de sulfato sódico, se separa el precipitado resultante por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad. El producto bruto obtenido como residuo se purifica por
25. destilación, cristalización y/o cromatografía o se
- 30.

322454



-6-

separa en sus componentes y se convierte opcionalmente en una sal de adición de ácido.

5. Cuando se desea obtener como producto final un compuesto I en el que R_2 significa un radical hidroxilo y el radical metoxi R'_2 no ha sido disociado en el transcurso de la reducción del amida (IV), la disociación puede efectuarse por calentamiento del producto de la reducción con hidrocloreto de piridina seco o con ácido bromhídrico, por ejemplo en ácido acético glacial.
10. Los compuestos I son cristales o aceites incoloros que son insolubles en agua, pero generalmente fácilmente solubles en disolventes orgánicos. Con ácidos forman sales estables que generalmente son cristalinas y cuya producción también forma parte de la presente invención. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, malónico, succínico, glutárico, pivalico, tartárico, málico, cítrico, benzoico, metil-, etil- o p-toluenosulfónico.
15. Los compuestos del invento tienen varias propiedades farmacodinámicas mientras que su toxicidad es baja. Así, producen una vasodilatación y de este modo mejoran la circulación de la sangre periférica y producen una dilatación coronaria pronunciada que se presenta rápidamente y tiene una larga duración. Los compuestos además exhiben un efecto de reducción de la presión sanguínea.
20. Por lo tanto, el uso de los compuestos I
- 25.
- 30.



está indicado en el tratamiento de hipertonia y enfermedades de la circulación, especialmente Angina pectoris y otros desórdenes estenocárdicos y en el tratamiento de insuficiencias coronarias orgánicas o funcionales y desórdenes de la circulación de la sangre periférica.

5.

Una dosificación diaria de promedio adecuada del compuesto I es de 10 a 200 mg.

10.

Es de utilidad especial en este sentido el compuesto 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil-7-indano.

15.

Los compuestos nuevos y sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente aceptables, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

20.

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

25.

para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

30.

Los aminoalquil-indanos de fórmula II

322454



-8-

- usados como materiales iniciales pueden producirse de los correspondientes indano-aldehidos y metil-cetonas, es decir 4- o 5-formil- y 4- o 5-acetil-indano, 5-metoxi-4-formil- y 5-metoxi-4-acetil-
5. indano y 5-metoxi-6-formil- y 5-metoxi-6-acetil-indano. Las metil-cetonas en las que R'_2 significa metoxi pueden obtenerse metilando los compuestos hidroxil correspondientes, por ejemplo con sulfato dimetílico. La reacción con hidrocloreto de hidroxil-
10. amina y acetato sódico proporciona las oximas de los aldehidos y metil-cetonas arriba indicados, que al ser reducidas, por ejemplo con hidruro de litio-
15. aluminio en éter absoluto o tetrahidrofurano, proporcionan aminoalquil-indanos de fórmula II en la que A significa un enlace directo. Los aminoalquil-
- indanos de fórmula II en la que A significa un radical metileno pueden obtenerse por condensación de los indano-aldehidos correspondientes con un nitroalcano de fórmula $R_1-CH_2-NO_2$ en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, en presencia de
20. un agente separador de agua, por ejemplo acetato amónico, y subsiguiente reducción de los compuestos nitrovinílicos resultantes con hidruro de litio-
- aluminio en tetrahidrofurano hirviente.
25. La expresión "en forma conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.
- En los siguientes Ejemplos, no limitativos, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrados; los puntos de fusión y de ebulli-
- 30.



ción son corregidos.

EJEMPLO 1 - 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil $\overline{7}$ -indano.

5. Se añade una solución de 10 g de cloruro del ácido 3,3-difenil-propiónico en 75 cc de tolueno a 14,4 g de 5-(2-aminopropil)-indano disueltos en 3,25 cc de piridina y 75 cc de tolueno y se calienta la mezcla hasta ebullición durante 14 horas. Seguidamente se extrae 4 veces con una solución N de ácido tartárico, se secan las fases toluénicas sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a vacío. El 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-2-aminopropil $\overline{7}$ -indano cristaliza de benceno/ligroina con un P.F. de 129-131°. Se añade por gotas una solución de 15,8 g de 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-2-aminopropil $\overline{7}$ -indano en 170 cc de dioxano absoluto a una solución hirviente de 7,85 g de hidruro de litio-aluminio en 120 cc de dioxano absoluto. Se mantiene la mezcla en el punto de ebullición durante 15 horas, se añaden primero 70 cc de metanol y luego 70 cc de una solución saturada de sulfato sódico mientras se enfría con hielo y se separa el precipitado resultante por filtración. Al evaporar el filtrado resulta el 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil $\overline{7}$ -indano en forma de aceite, cuyo hidrocioruro cristaliza en metanol/acetato etílico en forma de agujas con un P.F. de 198-200°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. El compuesto indicado en el título además proporciona las siguientes sales de adición de ácido que cristalizan en acetato etílico en forma de agujas: Succinato ácido, P.F. 147-149°; pivalato,

322454



-10-

P.F. 89-92^o; maleato ácido, P.F. 151-152^o; malonato ácido, P.F. 112-114^o; glutarato ácido, P.F. 110-112^o; malato ácido, P.F. 98-101^o.

5. El 5-(2-aminopropil)-indano usado como material inicial se obtiene por condensación de 5-formil-indano con nitroetano en presencia de acetato amónico y subsiguiente reducción del 5-(2-metilnitrovinil)-indano (P.E. 130-131^o/0.01 mm de Hg, P.F. 34-36^o) con hidruro de litio-aluminio en tetrahydrofurano hirviente. P.E. 60-65^o/0.01 mm de Hg.
- 10.

EJEMPLO 2 - 4- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil- $\overline{7}$ -indano.

15. Se añade una solución de 10,6 g de cloruro del ácido 3,3-difenil-propiónico en 40 cc de tolueno a una solución de 7,6 g de 4-(2-aminopropil)-indano en 3.5 cc de piridina y 40 cc de tolueno y se efectúa el procedimiento en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 4- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-2-aminopropil- $\overline{7}$ -indano cristaliza en benceno/ligroina en forma de agujas drusas con un P.F. de 109-111^o.
- 20.

25. Se añade por gotas una solución de 16,2 g de 4- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-2-aminopropil- $\overline{7}$ -indano en 200 cc de dioxano absoluto a una solución hirviente de 8 g de hidruro de litio-aluminio en 150 cc de dioxano absoluto. Se mantiene la mezcla en el punto de ebullición durante 3 horas y se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 4- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil- $\overline{7}$ -indano aceitoso forma un hidrocioruro que cristaliza en metanol/acetato etílico en forma de agujas con un P.F. de
- 30.

322454

-11-



195-197^o.

- El 4-(2-aminopropil)-indano usado como material inicial se obtiene por condensación de 4-formil-indano con nitroetano en presencia de acetato amónico y subsiguiente reducción del 4-(2-metil-nitrovinil)-indano aceitoso resultante (P.E. 110-115^o/0.01 mm de Hg) con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente. P.E. 85-90^o/0.02 mm. de Hg.
5. EJEMPLO 3 - 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil-
indano.
- Se añade una solución de 8 g de cloruro del ácido 3,3-difenil-propiónico en 25 cc de tolueno a una solución de 4,8 g de 5-(2-aminoetil)-indano en 2,64 cc de piridina y 20 cc de tolueno y se efectúa el procedimiento en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-2-aminoetil-indano cristaliza de éter/éter de petróleo en agujas con un P.F. de 100-102^o.
10. Se añade por gotas una solución de 10,0 g de 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-2-aminoetil-indano en 90 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión hirviente de 5,15 g de hidruro de litio-aluminio en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se mantiene la mezcla en el punto de ebullición durante 15 horas y se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1. Por cromatografía sobre 50 partes de óxido de aluminio y elución con cloruro metilénico el producto bruto proporciona 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil-indano en forma de aceite, cuyo
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

322454



-12-

31 E

hidrocloruro cristaliza de metanol/éter en forma de agujas con un P.F. de 183-185°.

5. El 5-(2-aminoetil)-indano usado como material inicial se obtiene por condensación de 5-formil-indano con nitrometano en presencia de acetato amónico y subsiguiente reducción del 5-(2-nitrovinil)-indano resultante (P.F. 73-75°, agujas amarillas de ligroina) con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente. P.E. 100-105°/0.01 mm de Hg.

EJEMPLO 4 - 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-aminometil- $\overline{7}$ -indano.

15. Se añade una solución de 28,6 g de cloruro del ácido 3,3-difenil-propiónico en 100 cc de tolueno a una solución de 15,3 g de 5-aminometil-indano y 9,8 cc de piridina en 65 cc de tolueno y se efectúa el procedimiento en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-aminometil $\overline{7}$ -indano cristaliza de acetato etílico en forma de agujas con un P.F. de 130-132°.

20. Se añade por gotas una solución de 17,0 g de 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropionil)-aminometil $\overline{7}$ -indano en 250 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión hirviente de 5,0 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se mantiene la mezcla en el punto de ebullición durante 8 horas y se sigue elaborando en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-amino-metil $\overline{7}$ -indano aceitoso tiene un P.E. de 205-210°/0.01 mm de Hg (temperatura tomada en el baño de aire).



El 5-aminometil-indano usado como material inicial se obtiene por condensación de 5-formil-indano con hidrocioruro de hidroxilamina y subsiguiente reducción del 5-oximinometil-indano resultante (P.E. 110-115^o/0.01 mm de Hg; P.F. 58^o) con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente. P.E. 90-95^o/0.02 mm de Hg.

5.

EJEMPLO 5 - 5-metoxi-6-N-(3,3-difenilpropil)-2-amino-propil-7-indano y

10.

5-hidroxí-6-N-(3,3-difenilpropil)-2-amino-propil-7-indano.

Se añade una solución de 13,9 g de cloruro del ácido 3,3-difenil-propiónico en 50 cc de tolueno a una solución de 11,7 g de 5-metoxi-6-(2-amino-propil)-indano en 4,6 cc de piridina absoluta y 50 cc de tolueno y se efectúa el procedimiento en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 5-metoxi-6-N-(3,3-difenilpropionil)-2-aminopropil-7-indano tiene un P.F. de 134-135^o después de cristalizar en benceno/ligroina.

15.

20.

Se añade por gotas una solución de 21,7 g de 5-metoxi-6-N-(3,3-difenilpropionil)-2-aminopropil-7-indano en 180 cc de dioxano absoluto a una solución hirviente de 10 g de hidruro de litio-aluminio en 120 cc de dioxano absoluto. Se mantiene la mezcla en el punto de ebullición durante 17 horas, se añaden 30 cc de metanol y luego 30 cc de solución saturada de sulfato sódico mientras se enfría con hielo y se separa el precipitado resultante por filtración.

25.

30.

Se evapora el filtrado y se cromatografía el residuo

322454



-14-

- sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio con cloroformo y 0,3% de metanol. El 5-metoxi-6- N -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil-7-indano aceto-
5. 5-hidroxi-6- N -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil-7-indano, el que cristaliza de benceno/ligroina en agujas con un P.F. de 128-130°.
- El 5-metoxi-6-(2-aminopropil)-indano
10. usado como material inicial se obtiene por condensación de 5-metoxi-6-formil-indano con nitroetano en presencia de acetato amónico y subsiguiente reducción del 5-metoxi-6-(2-metil-2-nitrovinil)-indano resultante (prismas amarillos de éter/éter de petróleo, P.F. 88-91°) con hidruro de litio aluminio en
15. tetrahidrofurano hirviente. P.E. 125-135°/0,1 mm de Hg.
- EJEMPLO 6 - 5-metoxi-6- N -(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil-7-indano.
- Se añade una solución de 7,0 g de cloro-
20. ruo del ácido 3,3-difenil-propiónico en 25 cc de tolueno a una solución de 5,0 g de 5-metoxi-6-(2-aminoetil)-indano y 2,32 cc de piridina en 20 cc de tolueno y se efectúa el procedimiento en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 5-metoxi-
25. 6- N -(3,3-difenilpropionil)-2-aminoetil-7-indano tiene un P.F. de 116-118° después de cristalizar en éter (agujas).
- Se añade por gotas una solución de
30. 9,5 g de 5-metoxi-6- N -(3,3-difenilpropionil)-2-aminoetil-7-indano en 80 cc de tetrahidrofurano ab-



- soluto a una solución hirviente de 4,5 g de hidruro de litio-aluminio en 60 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se mantiene la mezcla en el punto de ebullición durante 20 horas, se añaden 30 cc de metanol y luego 30 cc de solución saturada de sulfato sódico mientras se enfría con hielo, se separa el precipitado resultante por filtración y se evapora el filtrado. Después de cromatografiar sobre una cantidad 100 veces mayor de óxido de aluminio y de eluir con cloruro metilénico el residuo proporciona
5. 5-metoxi-6- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil $\overline{7}$ -indano en forma de aceite con un P.E. de 185-195 $^{\circ}$ /0,001 mm de Hg.
- 10.

- El 5-metoxi-6-(2-aminoetil)-indano usado como material inicial se obtiene por condensación de 5-metoxi-6-formil-indano con nitrometano en presencia de acetato amónico y subsiguiente reducción del 5-metoxi-6-(2-nitrovinil)-indano resultante (drusas amarillas en éter/éter de petróleo, P.F. 83-85 $^{\circ}$) con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano hirviente. P.E. 120-125 $^{\circ}$ /0,03 mm de Hg.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 7 - Ejemplo de una preparación medicinal:
tabletas.

para cada
tableta

25. Hidrocloruro de 5- \overline{N} -(3,3-difenilpropil)-2-aminopropil $\overline{7}$ -indano (compuesto del Ejemplo 1) 0,0550 g x)
- Acido esteárico 0,0020 g
- Pirrolidona polivinílica 0,0050 g

322454

32245431



-16-

Talco	0,0050 g
Almidón de maiz	0,010 g
Lactosa ,	0,0830 g
	<hr/>
	0,160 g

5. x) corresponde a 0,050 g de la base libre.

10. Se mezcla el compuesto activo en estado seco con la pirrolidona polivinílica, el talco, el almidón de maiz y la lactosa, Luego se añade una solución alcohólica de ácido esteárico y agua, se amasa, se granula y se seca y se comprime el granulado molido en tabletas. 100 g de la masa para tabletas proporcionan teóricamente 625 tabletas, cada una pesando 0,160 g y conteniendo 50 mg del compuesto activo.

15. N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a seis Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 1371/65 de 1 de febrero de 1.965; adición 6776/65 de 14 de mayo de 1.965; 7115/65 de 20 de mayo de 1.965; adición 13121/65 de 22 de septiembre de 1.965; adición 13122/65 de 22 de septiembre de 1965, y adición 13739/65 de 5 de octubre de 1965 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-

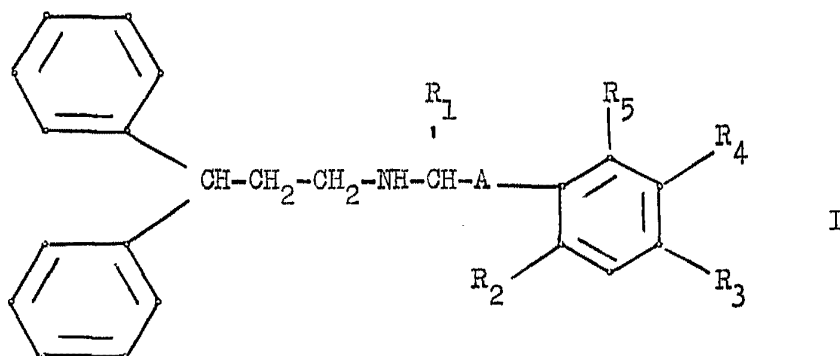
25.

30.

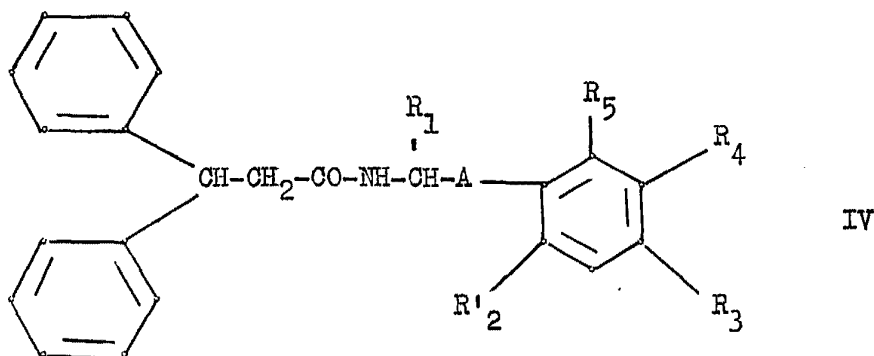


vento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE INDANO"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª - Procedimiento para la preparación de derivados de indano de fórmula I,



10. en la que A significa un enlace directo o un radical metileno, R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo ó metoxi, y una de R_3 y R_5 junto con R_4 forma una cadena trimetilénica, mientras que el símbolo restante significa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general IV,



322454



-18-

en la que R_1 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados, y R'_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi, cuando se usa un compuesto IV en el que R'_2 significa un radical metoxi y se

5. desea producir un compuesto I en el que R_2 significa un radical hidroxilo, se disocia el radical metoxi.

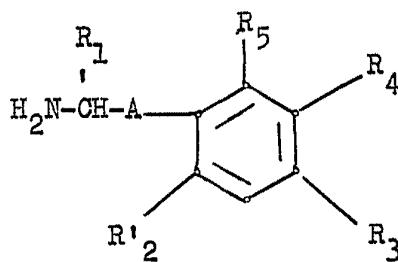
2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se disocia el radical metoxi por medio del agente de reducción utilizado para la reducción del compuesto IV.

10.

3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se disocia el radical metoxi con ácido clorhídrico o bromhídrico.

15.

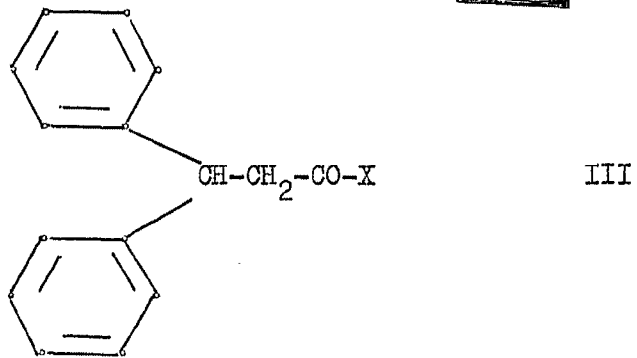
4ª - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se producen los compuestos IV por acilación de un compuesto de fórmula general II,



II

en la que A, R_1 , R'_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, con un derivado reactivo del ácido difenil-propiónico de fórmula III,

20.



en la que X significa un átomo de cloro o bromo o el radical azida, en presencia de un agente ligador de ácidos.

5. 5ª - Procedimiento para la preparación de derivados de indano, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 ENE 1966

S A N D O Z, A.G.,

J. GOMEZ ACEDO Y MODET

p. Firmado: F. Hernández Ruiz