



1 F

382583

382583

NUMERO 382.583

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>D</u>

A61  
K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS INDENILACETICOS SUSTITUIDOS"

Prioridades: de las solicitudes de patentes estadounidenses n.º. 848.736 del 8 de agosto de 1969 y n.º. 33.891 del 1 de mayo de 1970.

382583

382583



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1 La puesta a punto de compuestos anti-inflamato-  
rios en las dos últimas décadas ha sido testigo del cre-  
cimiento de un gran número de nuevas drogas. La mayoría  
5 de ellas han sido esteroides de la serie del pregnano  
11-oxigenado. Aunque muy efectivas como agentes anti-  
inflamatorios, estas drogas presentan muchos efectos se-  
cundarios. Más recientemente, se han puesto a punto com-  
puestos anti-inflamatorios no esteroideos, como los áci-  
10 dos indolílico, indolílico y salicílico, de estructura mu-  
cho más sencilla que los compuestos anti-inflamatorios  
esteroideos.

Un objeto de esta invención es la puesta a punto  
de nuevos y potentes compuestos anti-inflamatorios. Otro  
15 objeto de esta invención es la puesta a punto de compues-  
tos anti-inflamatorios con un índice terapéutico incremen-  
tado. Todavía otro objeto de esta invención es la puesta  
a punto de compuestos anti-inflamatorios que son agentes  
terapéuticos muy interesantes debido a que el metabolismo  
20 de la droga en el cuerpo no da lugar a la formación de  
productos insolubles indeseables que pueden perjudicar al  
funcionamiento del sistema renal. Otro objeto de esta in-  
vención es la puesta a punto de potentes compuestos anal-  
gésicos.

25

382583



1

COMPENDIO DE LA INVENCION

5

En general, esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácido indenilacético sustituidos y a los procedimientos para la producción de los mismos. Esta invención se refiere también a las composiciones farmacéu-  
ticas que contienen dichos compuestos de ácido indenil-  
acético como ingrediente activo y a los métodos del tra-  
tamiento del dolor, fiebre o inflamación por administra-  
ción de estas composiciones particulares a los pacientes.

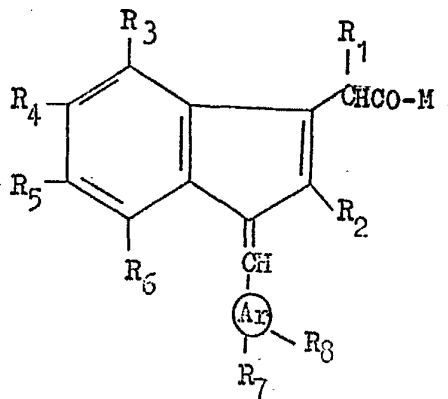
10

DESCRIPCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

15

Esta invención se refiere a nuevos ácidos indenil-  
acéticos sustituidos y a los procedimientos para su pro-  
ducción. Más específicamente, esta invención se refiere a  
ácidos indenilacéticos sustituidos y a las amidas, ésteres  
y sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los  
mismos. Todavía más específicamente, esta invención se re-  
fiere a compuestos de la siguiente fórmula general:

20



25

382583



1 donde:

(Ar) puede ser arilo o heteroarilo;

R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

5 R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno o alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden ser cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, aciloxi, alcoxi, nitro, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, sulfamilo, alquiltio, mercapto, hidroxilalquilo, alquilsulfonilo, halógeno, ciano, carboxilo, carboalcoxi, carbamido, haloalquilo, cicloalquilo o cicloalcoxi;

10

R<sub>7</sub> puede ser alquilsulfinilo o alquilsulfonilo;

R<sub>8</sub> puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi o haloalquilo; y

15

M puede ser hidroxil, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, amino, alquilemino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino y el grupo OMe, donde Me es un catión.

20

El núcleo de indeno puede estar sustituido en la posición 1 por un sistema de anillo arílico como benceno, naftaleno o bifenilo o un sistema de anillo heteroarílico como pirrol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, pirazina, tiazol, etc., que contiene un sustituyente alquilsul-

25

382583



1 finilo o alquilsulfonilo y puede estar sustituido además con un átomo de halógeno (cloro, flúor o bromo), hidroxilo, alcoxi (metoxi, etoxi, propoxi, etc.) o un grupo haloalquilo (fluormetilo, clorometilo, trifluormetilo, etc.).

5 En los compuestos más preferidos de este invento,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  pueden ser cada uno de ellos halógeno (flúor, cloro o bromo), alcoxi inferior (metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.), alquilo inferior (metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.), nitro, amino o amino sustituido como dialquilamino, acilamino, alquilamino, etc. Sin embargo,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  no están limitados a esta clase y, si se desea, pueden representar sustituyentes como hidrógeno, arilo, ariloxi, hidroxilo, mercapto, haloalquilo, sulfamilo, carboxi, carboalcoxi, carbamido y otros muchos grupos.

15

Son compuestos representativos de esta invención los siguientes:

ácido 5-hidroxilo-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;

20

ácido 5-metoxi-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;

ácido 5-flúor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;

25

ácido  $\alpha$ -(5-flúor-2-metil-1-metilsulfinilbenciliden-3-inden)-propiónico;

382583



- 1 ácido 5,6-difluor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- ácido 5-cloro-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- 5 ácido 5-trifluormetil-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- ácido 5-metil-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- 10 ácido 5,7-difluor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- ácido  $\alpha$ -(5,7-difluor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-inden)propiónico;
- ácido 5-dimetilamino-6-flúor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- 15 ácido 5-metoxi-6-flúor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-indenacético;
- ácido  $\alpha$ -(5-metoxi-6-flúor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-inden)propiónico;
- 20 ácido  $\alpha$ -(5,6-difluor-2-metil-1-p-metilsulfinilbenciliden-3-inden)propiónico;
- ácido 5-metoxi-2-metil-1-p-metilsulfonilbenciliden-3-indenacético;
- ácido 5-flúor-2-metil-1-p-metilsulfonilbenciliden-3-indenacético;
- 25 ácido 5,6-difluor-2-metil-1-p-metilsulfonilbenciliden-3-indenacético;

382583



1 ácido 5,7-difluor-2-metil-1-p-metilsulfonilbenciliden-  
3-indenacético;

ácido 5-dimetilamino-6-flúor-2-metil-1-p-metilsulfonil-  
benciliden-3-indenacético;

5 ácido 5-metoxi-6-flúor-2-metil-1-p-metilsulfonilbenci-  
liden-3-indenacético;

ácido  $\alpha$ -(2-metil-5,6-difluor-1-p-metilsulfonilbencilidi-  
den-3-inden)propiónico;

y las amidas, ésteres y sales correspondientes.

10 Debe observarse que los compuestos de esta inven-  
ción pueden ser isomerizados en sus isómeros cis y trans  
por procedimientos muy conocidos en la técnica. Debe ob-  
servarse además que el isómero cis de los compuestos de  
esta invención es sustancialmente más activo que el isó-  
15 mero trans. Por consiguiente, debe entenderse que las re-  
ferencias hechas durante la memoria y en las reivindica-  
ciones del apéndice a los compuestos de esta invención  
abarcán no solamente los compuestos per se sino que inclu-  
yen sus isómeros geométricos (cis, trans).

20 Además, los expertos en la técnica observarán que  
los derivados alquilsulfínílicos de esta invención son  
mezclas racémicas de enantiomorfos ópticamente activos  
que pueden ser resueltas en sus formas (+) y (-) por téc-  
nicas conocidas. Además, cuando  $R_1$  es alquilo inferior,  
25 se produce un átomo asimétrico adicional que da lugar a

382583



1 dos enantiomorfos adicionales, que también están consi-  
derados dentro del alcance de la invención.

El experto en la técnica observará además que al-  
gunos de los compuestos de esta invención son polimórficos  
5 y presentan estructuras cristalinas, puntos de fusión y  
características de solubilidad diferentes.

Esta invención se refiere también a un método de  
tratamiento del dolor, de la fiebre o de la inflamación  
en los pacientes, utilizando un compuesto de Fórmula I,  
10 en particular un compuesto especialmente preferido como  
constituyente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden  
ser utilizados para tratar la inflamación reduciendo esta  
última y aliviando el dolor en enfermedades tales como  
15 artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artritis infec-  
ciosa y fiebre reumática. Los compuestos de esta inven-  
ción tienen mayor potencia, a los mismos niveles de dosis,  
que los compuestos de tipo similar conocidos en la técni-  
ca anterior y presentan una menor incidencia de efectos  
20 secundarios ulcerogénicos. Además, los compuestos de esta  
invención son sustancialmente más solubles en agua que  
los compuestos similares de la técnica anterior.

Los compuestos de Fórmula I también presentan ac-  
tividad antipirética y analgésica y deben ser administra-  
dos y utilizados en la misma forma y en las mismas dosis  
25

382583



1 que si estuvieran siendo empleados para tratar la infla-  
mación, como se discute más adelante.

5 El tratamiento de la inflamación de acuerdo con  
el método de la presente invención se realiza por adminis-  
tración tópica, oral, rectal o parenteral, a los pacien-  
tes, de una composición de un compuesto de Fórmula I, en  
particular los compuestos especialmente preferidos en un  
vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

10 El vehículo farmacéutico no tóxico puede ser, por  
ejemplo, un sólido o un líquido. Son ejemplos de vehícu-  
los sólidos la lactosa, almidón de maíz, gelatina, talco,  
esterotix, ácido esteárico, estearato magnésico, terra  
alba, sacarosa, agar, pectina, Cab-o-sil y goma arábica.  
15 Son ejemplos de vehículos líquidos el aceite de cacahuet,  
aceite de oliva, aceite de sésamo y agua. Análogamente,  
el vehículo o diluyente puede contener una sustancia re-  
tardante como monoestearato de glicerilo o diestearato de  
glicerilo, solos o con una cera.

20 Pueden utilizarse varias formas farmacéuticas de  
las composiciones terapéuticamente útiles. Por ejemplo,  
si se utiliza un vehículo sólido, las composiciones pueden  
adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, pastillas  
o comprimidos, preparados por técnicas farmacéuticas nor-  
males. Si se emplea un vehículo líquido, la preparación  
25 puede realizarse en forma de una cápsula de gelatina blan-

382583



1 da, un jarabe, una solución acuosa o una suspensión lí-  
quida. Los supositorios pueden ser preparados en la for-  
ma habitual mezclando los compuestos de esta invención  
con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a  
5 la temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura  
rectal. Estas sustancias son la manteca de cacao y el po-  
lietilenglicol. Los geles y lociones para la aplicación  
tópica pueden ser preparados en la forma habitual.

Los compuestos activos de Fórmula I y de las com-  
10 posiciones de esta invención son administrados en una can-  
tidad suficiente para tratar la inflamación, es decir, pa-  
ra reducirla. Ventajosamente, las composiciones contendrán  
el ingrediente activo, a saber, los compuestos de Fórmu-  
la I en una cantidad del orden de 0,1 mg a 50 mg por kg  
15 de peso corporal y por día (5 mg a 3,5 g por paciente y  
por día), preferiblemente alrededor de 1 mg a 15 mg/kg  
de peso corporal por día (50 mg a 1 g por paciente y por  
día).

El método de tratamiento de esta invención consis-  
20 te en administrar a un paciente (animal o humano) un com-  
puesto de Fórmula I, en particular un compuesto especial-  
mente preferido en mezcla con un vehículo farmacéutico no  
tóxico, como los ilustrados anteriormente. Los compuestos  
de la Fórmula I y en particular los compuestos especial-  
25 mente preferidos serán administrados en una cantidad com-

382583



1           preendida entre 0,1 mg y 50 mg/kg de peso corporal por  
día, preferiblemente entre alrededor de 1 mg y 15 mg por  
kilogramo de peso corporal y por día. El efecto anti-in-  
5           flamatorio más rápido y más efectivo se consigue por admi-  
nistración oral de una dosis diaria comprendida entre 1 y  
15 mg/kg/día, aproximadamente. Sin embargo, debe entender-  
se que aunque se dan los intervalos de dosificación prefe-  
ridos, el nivel de la dosis para cualquier paciente parti-  
10          cular depende de la actividad del compuesto específico em-  
pleado. Asimismo, los expertos en la técnica tienen que  
tener en cuenta otros muchos factores que modifican la  
acción de las drogas en el uso terapéutico de los agentes  
medicinales, especialmente los de Fórmula I, por ejemplo  
15          la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta, el tiempo de  
administración, la vía de administración, la velocidad de  
excreción, la combinación de drogas, las sensibilidades de  
reacción y la gravedad de la enfermedad particular.

          En la preparación de los compuestos de esta inven-  
ción, el material de partida es un ácido  $\beta$ -arilpropiónico.  
20          Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento  
indicado en el Esquema de Reacción I que ilustra varias  
vías alternativas. Así, se puede condensar un benzaldehido  
sustituído con un éster acético sustituido en una reacción  
de Claisen o con un éster propiónico  $\alpha$ -halogenado en una  
25          reacción de Reformatsky. El éster insaturado resultante es

382583



1 reducido e hidrolizado para dar el ácido bencilpropiónico  
de partida. Alternativamente, un éster malónico sustitui-  
do en una síntesis típica de éster malónico e hidrólisis  
ácida del éster sustituido resultante da lugar al ácido  
5 bencilpropiónico directamente o bien se puede hacer reac-  
cionar el benzaldehido con anhídrido propiónico en un me-  
dio reductor para formar el ácido bencilpropiónico.

Equivalentes:

- X es halógeno, generalmente Cl o Br;
- 10 E es un grupo esterificante, generalmente metilo,  
etilo o bencilo;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden ser cada uno de ellos hidró-  
geno, alquilo, aciloxi, alcoxi, nitro, amino, acil-  
15 amino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoal-  
quilo, sulfamilo, halógeno, alquiltio, mercapto,  
hidroxi, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, ciano,  
carboxilo, carboalcoxi, carbamido, haloalquilo,  
cicloalquilo o cicloalcoxi.

20 Reactivos:

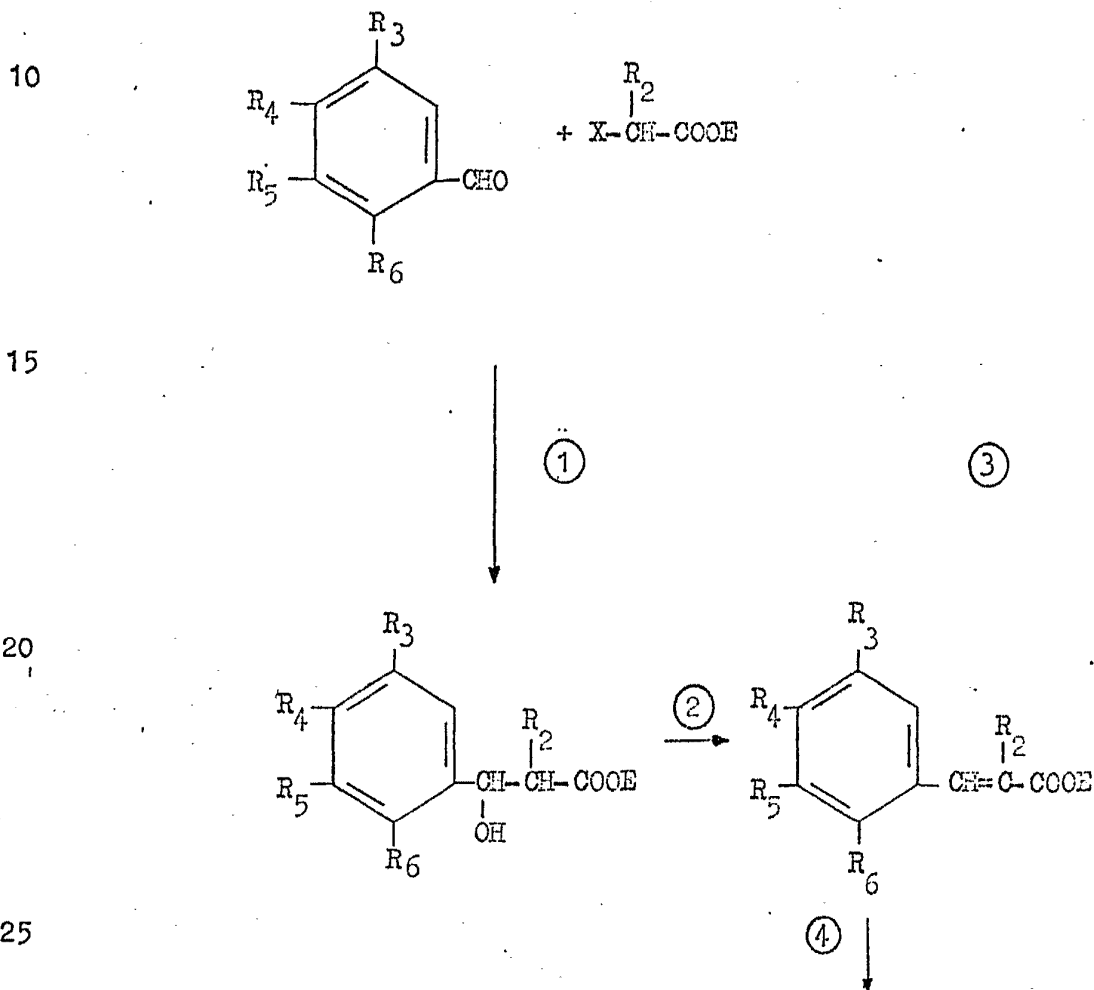
1. Cinc en polvo en un disolvente inerte anhidro como benceno y éter.
2. KHSO<sub>4</sub> o ácido p-toluensulfónico.
3. NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> en etanol anhidro a la temperatura ambiente.
- 25 4. H<sub>2</sub>, paladio sobre carbón vegetal, 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>),

382583



- 1 temperatura ambiente.
5. NaOH en alcohol acuoso a 20-100°.
6. NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o cualquier otra base fuerte como NaOH o terc-butóxido potásico.
- 5 7. Acido.

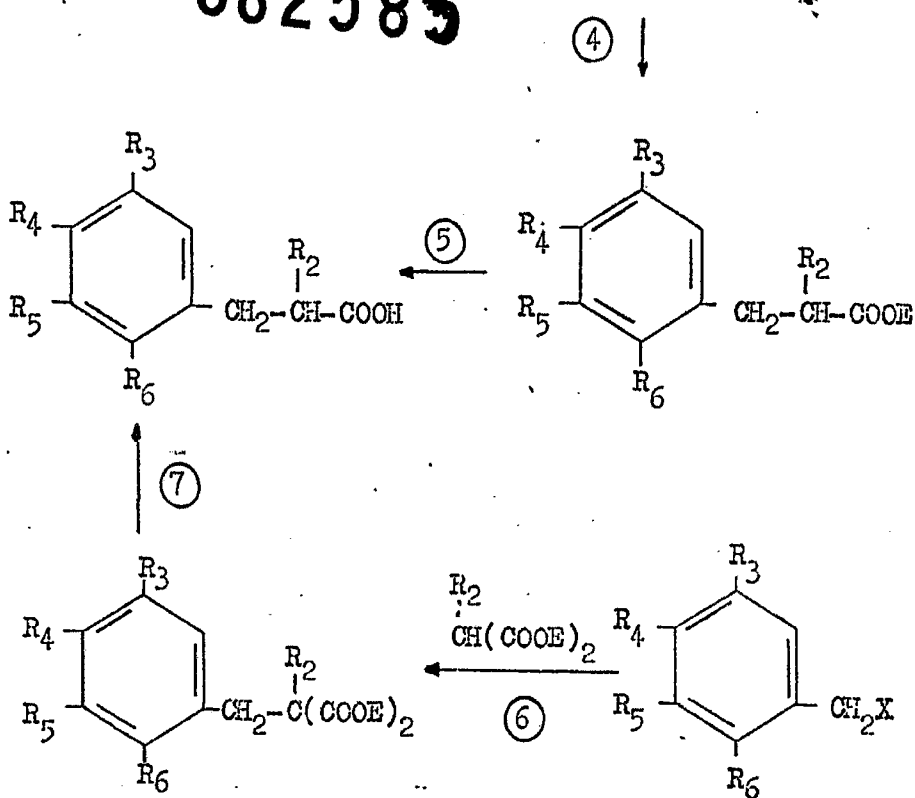
(I) Preparación del ácido β-arilpropiónico de partida.





382583

1  
5  
10  
15  
20  
25



En la preparación de los compuestos del presente invento, también son posibles diversos caminos, como se indica en el Esquema de Reacción II. La primera etapa es el cierre de anillo del ácido  $\beta$ -arilpropiónico para formar una indanona que puede ser realizada mediante una reacción de Friedel-Crafts, utilizando un ácido de Lewis como catalizador o calentando con ácido polifosfórico. La indanona puede ser condensada con un  $\alpha$ -haloéster en una reacción de Reformatsky para introducir la cadena lateral del ácido alifático por sustitución del grupo carbonilo. Alternativamente, esta introducción puede

382583



1 efectuarse mediante el uso de una reacción de Wittig  
en la que el reactivo es un éster  $\alpha$ -trifenilfosfinílico,  
reactivo que sustituye el carbonilo con un doble enlace  
a un carbono. Este es inmediatamente transpuesto a in-  
5 deno. Si se utiliza la reacción de Reformatsky, el deri-  
vado intermedio de ácido 3-hidroxi-3-alifático debe ser  
deshidratado a indeno. La introducción del 1-sustituyente  
se realiza por dos caminos distintos. El primero es la  
reacción directa del indeno con el aldehído de las carac-  
10 terísticas estructurales definidas, utilizando una base  
fuerte como catalizador y calentando, si es necesario,  
para formar el carbanión. La reacción puede efectuarse  
en diversos disolventes, tales como disolventes polares  
como dimetoxietano, metanol acuoso, piridina, amoniaco  
15 líquido, dimetilformamida y similares o incluso en disol-  
ventes no polares como benceno, etc. Alternativamente,  
una indanona puede ser bromada y después deshidrogenobro-  
mada a indenona y el carbonilo de la indenona puede ser  
sustituído por el sustituyente utilizando los compuestos  
20  $\alpha$ -trifenilfosfinílicos de la estructura deseada. Obsérvese  
que E en la tercera etapa y en la quinta etapa es un grupo  
alcoxi inferior y por lo tanto forma un éster alquílico  
inferior del compuesto deseado. Este éster puede ser hi-  
drolizado después para dar los ácidos libres y oxidado pa-  
25 ra dar los sulfóxidos y sulfonas a partir de las cuales

382583



1 pueden formarse las sales, otros ésteres y las amidas.  
La etapa 6 también puede ser efectuada cuando E es hidrógeno.

Equivalentes:

5 X, E, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los mismos que en el Esquema de Reacción I;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

10 R<sub>8</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo inferior;

Reactivos:

1. Reacción de Friedel-Crafts utilizando un ácido de Lewis como catalizador.
- 15 2. Calentar con ácido polifosfórico.
3. Reacción de Reformatsky: Zn en un disolvente inerte, calor.
4. Acido p-toluensulfónico y CaCl<sub>2</sub> o I<sub>2</sub> a 200°.
5. Reacción de Wittig utilizando (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=CHCOOE, a 20-120° en éter, benceno, tolueno, xileno, etc.
- 20 6. Reacción con aldehído o cetona, utilizando una base fuerte como catalizador (terc-butóxido potásico o cualquier alcóxido, NaOH, KOH, NaNH<sub>2</sub>, etc.), calentando suavemente si es necesario para formar el carbanión, en disolventes como amoníaco líquido,
- 25

382583

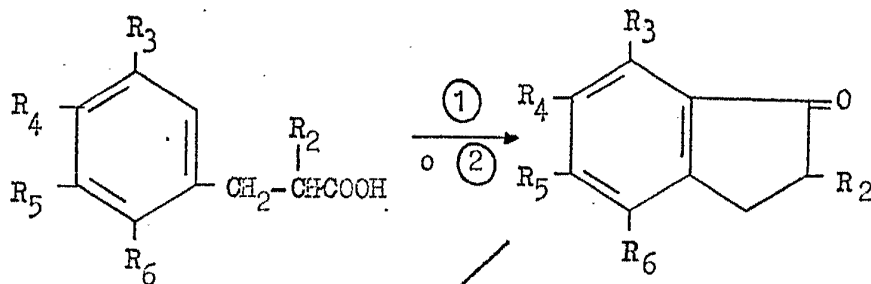


1

dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, piridina, alcohol acuoso, etc.

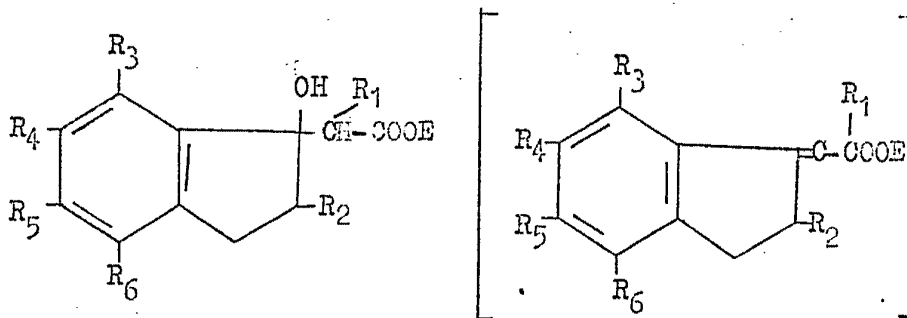
(II) Preparación de ácidos  $\alpha$ -(metilenil-1-sustituido-3-indenil)alifáticos.

5



10

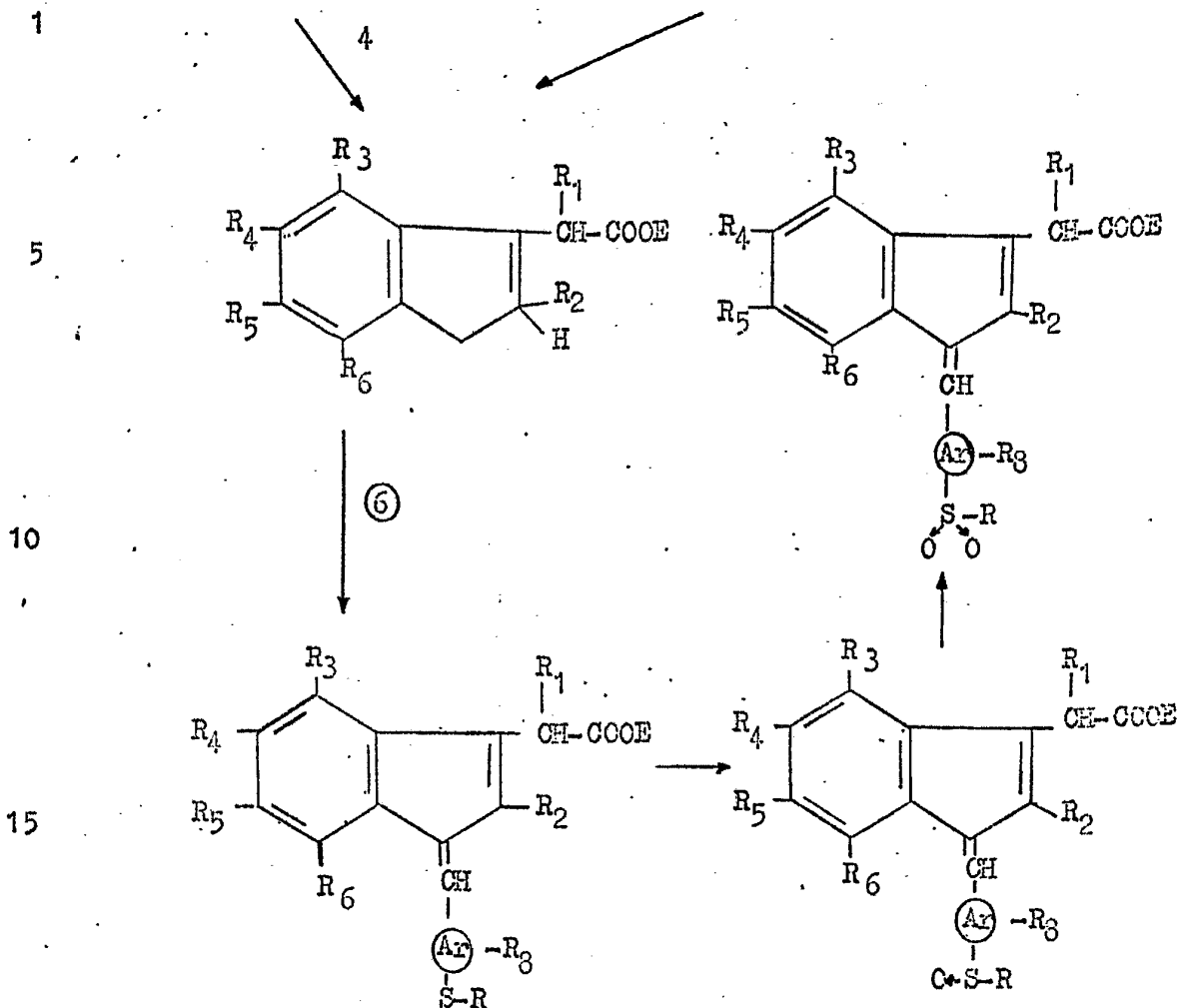
15



20

25

382583



20 Aunque la síntesis descrita produce ésteres de los ácidos de esta invención, algunos ésteres interesantes se obtienen más fácilmente formando un éster sencillo del ácido final, hidrolizando al ácido libre y volviendo a esterificar. Los ésteres sencillos alquílicos inferiores o bencílicos son generalmente los utilizados en la síntesis

25 de los compuestos. Otros ésteres son más interesantes des-

382583



1 de el punto de vista de la utilidad terapéutica de los  
compuestos, como los ésteres metoximetílico, dietilamino-  
etilico, dimetilaminoetilico, dimetilaminopropílico, die-  
tilaminopropílico, N-pirrolidiniletílico, N-piperidinil-  
5 etílico, N-morfoliniletílico, N-etil-2-piperidiniletíli-  
co, N-pirrolidinilmetílico, N-metil-2-pirrolidinilmetlíli-  
co, 4-metil-1-piperaziniletílico, metoxietílico, etoxi-  
etilico y similares. Estos se preparan fundamentalmente  
a partir del alcohol correspondiente y el ácido indenfíli-  
10 co.

Las amidas, tanto las amidas sencillas como las sus-  
tituidas, se preparan similarmente a partir de los ácidos  
indenfílicos y las correspondientes aminas. Son especial-  
mente útiles desde el punto de vista terapéutico la mor-  
folida, la bis(hidroxietil)amida y similares.  
15

Análogamente, las sales se obtienen por neutraliza-  
ción de los ácidos indenfílicos con bases o por metátesis  
de otras sales. Son especialmente útiles las sales metáli-  
cas como las de metales alcalinos o alcalino-térreos y  
20 las sales amónicas y de amonio cuaternario, que son solu-  
bles en agua, pero las sales de metales pesados como hie-  
rro, aluminio, etc., también son útiles para algunos fines.

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar  
todavía mejor la invención.  
25

382583



EJEMPLO 1

A. Ácido  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(p-metiltiofenil)propiónico

A una solución de 2,3 g (0,1 moles) de sodio en 100 ml de alcohol absoluto se añaden 17,4 g (0,1 moles) de metilmalonato de dietilo y 17,3 g (0,1 moles) de cloruro de p-metiltiobencilo. La mezcla se calienta a reflujo en un baño de agua durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y la solución acuosa se extrae seis veces con éter y se seca. Después se evapora para dar metil-p-metiltiobencilmalonato de dietilo. El producto crudo se saponifica después calentando con un exceso de hidróxido sódico al 4 % en solución hidroetanólica. La solución así formada se concentra, se extrae con éter para separar cualquier materia neutra y se acidula con ácido sulfúrico diluido. La mezcla ácida se calienta en un baño de vapor durante 1 hora, se enfría y después se extrae con éter. Por evaporación de la solución etérea se obtiene ácido  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(p-metiltiofenil)propiónico.

De forma similar, utilizando otros ésteres malónicos sustituidos en lugar del metilmalonato de dietilo y otros haluros de bencilo sustituido en lugar de cloruro de p-metiltiobencilo, se obtienen los correspondientes ácidos propiónicos sustituidos, por ejemplo:

ácido  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(p-metoxifenil)propiónico,

ácido  $\alpha$ -alil- $\beta$ -(p-nitrofenil)propiónico.

382583



1 B. 6-Metoxi-2-metilindanona

Se agregan 15 g de ácido  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(p-metoxifenil)-  
propiónico a 170 g de ácido polifosfórico a 50° y la mez-  
cla se calienta a 83-90° durante 2 horas. El jarabe se  
5 vierte en agua de hielo, se agita durante media hora y  
después se extrae con éter tres veces. La solución etérea  
se lava dos veces con agua y cinco veces con NaHCO<sub>3</sub> al 5 %  
hasta que se ha separado toda la sustancia ácida. La solu-  
ción neutra restante se lava con agua y se seca sobre sul-  
fato sódico. Por evaporación de la solución se obtiene la  
10 indanona como aceite amarillo pálido.

De forma similar, otros compuestos de ácido  $\beta$ -aril-  
propiónico se convierten en la indanona correspondiente  
por el procedimiento de este ejemplo.

15 C. 5-Metoxi-2-metil-3-indenilacetato de metilo

Una solución de 13,4 g de 6-metoxi-2-metilindanona  
y 19,3 g de bromoacetato de metilo en 45 ml de benceno,  
se agrega a lo largo de un periodo de 5 minutos sobre 21 g  
de amalgama de cinc (preparada de acuerdo con Org. Syn.  
20 Coll., vol. 3) en 110 ml de benceno y 40 ml de éter seco.  
Al principio de la reacción se agregan algunos cristales  
de yodo y la mezcla de reacción se mantiene a la tempera-  
tura de reflujo (unos 65°) con calefacción externa. A in-  
tervalos de 3 horas se agregan dos remesas de 10 g de amal-  
25 gama de cinc y 10 g de bromoéster y la mezcla se calienta

382583



1 a reflujo después durante 8 horas. Después de la adición  
de 30 ml de etanol y 150 ml de ácido acético, la mezcla  
se vierte sobre 700 ml de ácido acético acuoso 1:1. Se se-  
para la capa orgánica y la capa acuosa se extrae dos ve-  
5 ces con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan a  
fondo con agua, hidróxido amónico y agua. Secando sobre  
sulfato sódico, evaporando el disolvente a vacío y des-  
pués bombeando a 80° (temperatura del baño) (1-2 mm) se  
obtiene (1-hidróxi-2-metil-6-metoxi-indenil)acetato de  
10 metilo crudo.

Una mezcla del hidroxieéster crudo anterior, 20 g  
de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 20 g de clo-  
ruro cálcico anhidro en 250 ml de tolueno se calienta a  
reflujo durante la noche. Se filtra la solución y el re-  
15 siduo sólido se lava con benceno. La solución bencénica  
combinada se lava con agua, bicarbonato sódico, agua y  
después se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar,  
el 5-metoxi-2-metil-3-indenilacetato de metilo crudo se  
cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y el produc-  
to se eluye con éter de petróleo/éter (volumen/volumen  
20 50-100 %).

2,6-Dimetil-3-indenilacetato de metilo

Las reacciones anteriores del Ejemplo 10 se repiten  
con la excepción de que los materiales de partida son  
25 2,5-dimetilindanona y bromoacetato de metilo. Empleando

382583



1 las mismas condiciones de reacción y técnicas se obtiene  
2,6-dimetil-3-indenilacetato de metilo.

5 Se repiten las reacciones anteriores del Ejemplo 10,  
a excepción de que los materiales de partida son 6-metil-  
tioindanona y bromoacetato de metilo. Utilizando las mis-  
mas condiciones de reacción y técnicas, se obtiene 5-metil-  
tio-2-metil-3-indenilacetato de metilo.

10 Cuando en el procedimiento anterior se utiliza cual-  
quiera de las otras indanonas descritas en los otros ejem-  
plos de la memoria en lugar de la 6-metoxi-2-metilindanona,  
se obtiene el éster metílico correspondiente.

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

15 A una solución de 8,7 g (0,037 moles) de 5-metoxi-2-  
metil-3-indenilacetato de metilo y 6,3 g (1,1 equivalen-  
tes) de p-metiltiobenzaldehido se agregan 16<sup>+</sup> ml (2,0<sup>+</sup> equi-  
valentes) de solución metanólica al 25 % de metóxido sódico.  
La mezcla se agita a reflujo durante 2 horas en atmós-  
fera de nitrógeno. Se agrega gota a gota un volumen igual  
20 de agua y se prosigue refluendo durante 30 minutos. Se  
enfria la solución, se diluye con agua y se extrae tres  
veces con éter. El éter residual se expulsa con nitrógeno  
y después la solución acuosa se acidula con ácido acético  
glacial al 50 %. El producto precipitado se recoge y se  
25 lava a fondo con agua. El producto crudo se cristaliza

382583



1 en metanol dando ácido 5-metoxi-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético puro (p.f. 195-196°).

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

5 La reacción anterior del Ejemplo 1D se repite utilizando p-etiltiobenzaldehído en lugar de p-metiltiobenzaldehído. Empleando las mismas condiciones de reacción y técnicas, se obtiene ácido 5-metoxi-2-metil-1-(p-etiltiobenciliden)-3-indenilacético.

10 Acido 5-hidroxi-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético

Se repite la reacción del Ejemplo 1D, a excepción de que los materiales de partida son 5-hidroxi-2-metil-3-indenilacetato de metilo y p-metiltiobenzaldehído. Utilizando las mismas condiciones de reacción y técnicas, se obtiene ácido 5-hidroxi-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético.

15 Los otros ésteres metílicos del Ejemplo 1C se hacen reaccionar con p-metiltiobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento anterior para producir el correspondiente ácido indenilacético.

20 E. Acido 5-metoxi-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético

Una solución de 0,214 g (0,001 moles) de peryodato sódico en 3 ml de agua se agrega gota a gota sobre 0,352 g

25

382583



1 (0,001 moles) de ácido 5-metoxi-2-metil-1-(p-metiltioben-  
ciliden)-3-indenilacético en 25 ml de metanol y acetona  
suficiente para producir la disolución. Esta solución se  
5 agita durante la noche a la temperatura ambiente y se  
filtra. El filtrado se evapora a 30° hasta pequeño volu-  
men, lo que hace que precipite el producto. La suspensión  
se diluye con varios volúmenes de agua, se enfría y se  
recoge. El producto se seca a vacío sobre lentejas de  
hidróxido potásico y después en una estufa de vacío a 70°C  
10 dando ácido 5-metoxi-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-  
3-indenilacético (p.f. 200,5-203,5°).

El ácido 5-metoxi-2-metil-1-(p-metilsulfonilbencili-  
den)-3-indenilacético se prepara por adición de 1,0 moles  
de ácido m-cloroperbenzoico por mol de ácido 5-metoxi-2-  
15 metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético en  
una solución acetónica.

#### EJEMPLO 2

##### A. 6-Metoxi-2-metilindanona

20 En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad,  
se introducen 36,2 g (0,55 moles) de polvo de cinc y en  
un embudo de adición de 250 ml se carga una solución de  
80 ml de benceno anhidro, 20 ml de éter anhidro, 80 g  
(0,58 moles) de p-anisaldehído y 98 g (0,55 moles) de  
2-bromopropionato de etilo. Se agregan alrededor de 10 ml  
25 de la solución al polvo de cinc, con intensa agitación y

382583



1 la mezcla se calienta suavemente hasta que se inicia una  
reacción exotérmica. Las sustancias reaccionantes restan-  
tes se añaden gota a gota a una velocidad tal que la mez-  
cla de reacción refluye suavemente por sí misma (aproxima-  
5 damente 30-35 minutos). Una vez completada la adición, la  
mezcla se introduce en un baño de agua y se calienta a  
reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°, se  
añaden 250 ml de ácido sulfúrico al 10 % con intensa agi-  
tación. La capa bencénica se extrae dos veces con porcio-  
10 nes de 50 ml de ácido sulfúrico al 5 % y se lava dos veces  
con porciones de 50 ml de agua. Las capas acuosas ácidas  
se combinan y se extraen con dos porciones de 50 ml de  
éter. Los extractos etéreo y bencénico combinados se se-  
can sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente  
15 y fraccionamiento del residuo en una columna Vigreux de  
6" (15 cm) se obtiene el producto, 2-hidroxi-(p-metoxi-  
fenil)-1-metilpropionato de etilo, p.e. 155-160° (1,5 mm).

Por el método descrito en Vander Zanden, Rec. trav.  
chim., 68, 413 (1949) el compuesto anterior se convierte  
20 en 6-metoxi-2-metilindanona.

5-Etil-2-metilindanona

Las reacciones anteriores del Ejemplo 2A se repiten  
con la excepción de que los materiales de partida son  
o-etilbenzaldehído y 2-bromopropionato de etilo. Empleando  
25 las mismas condiciones de reacción y técnicas, se obtiene

382583



1 5-etil-2-metilindanona.

Cuando se utilizan los benzaldehidos siguientes en el procedimiento del Ejemplo 2A, se obtiene la indanona correspondiente:

	<u>Aldehido</u>	<u>Indanona</u>
5	p-, o- o m-tolualdehido	2,6-dimetil, 2,5-dimetil o 2,4-dimetilindanona
	p-, o- o m-hidroxi <b>benzal</b> dehido	4,5 o 6-hidroxi-2-metilindanona
10	p-, o- o m-nitro <b>benzal</b> dehido	2-metil-(4,5 ó 6)-nitroindanona
	p-, o- o m-cloro <b>benzal</b> dehido	(4,5 ó 6)-cloro-2-metilindanona
	p-, o- o m-ciano <b>benzal</b> dehido	(4,5 ó 6)-ciano-2-metilindanona
15	vainillina	6-hidroxi-5-metoxi-2-metilindanona
	p-, o- ó m-sulfamil <b>benzal</b> dehido	2-metil-(4,5 ó 6)-sulfamilindanona
20	3-cloro-4-metil <b>benzal</b> dehido	5-cloro-2,6-dimetilindanona
	4-carbamido-5-metil <b>benzal</b> dehido	6-carbamido-2,5-dimetilindanona
	3,4-difluor <b>benzal</b> dehido	5,6-difluor-2-metilindanona

25

382583



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

5 Se repiten las reacciones del Ejemplo 1C, 1D y 1E  
y se obtiene ácido 5-metoxi-2-metil-1-(p-metilsulfinil-  
benciliden)-3-indenilacético.

EJEMPLO 3

10 A.  $\alpha$ -(5-Metoxi-2-metil-3-indenil)propionato de metilo

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1C empleando  
 $\alpha$ -bromopropionato de metilo en cantidades equivalentes en  
lugar del bromoacetato de metilo utilizado allí. Se obtie-  
ne  $\alpha$ -(1-hidroxi-6-metoxi-2-metil-1-indenil)propionato de  
metilo que después se deshidrata a  $\alpha$ -(5-metoxi-2-metil-3-  
indenil)propionato de metilo en la misma forma.

15 B. Acido  $\alpha$ -[1-(p-metiltiobenciliden)-2-metil-5-metoxi-  
3-indenil] propiónico

20 A una solución de 0,5 g (0,00192 moles) de  $\alpha$ -(5-me-  
toxi-2-metil-3-indenil)propionato de metilo y 0,595 g  
(0,0039 moles) de p-metiltiobenzaldehido en 3 ml de piri-  
dina anhidra se agregan 1,63 g de una solución al 40 %  
de hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton B) en meta-  
nol. La solución rojo púrpura resultante se continúa agi-  
tando a la temperatura ambiente durante la noche. La mez-  
cla de reacción se vierte sobre una mezcla de agua y hie-  
lo, se acidula con HCl 2,5 N y se extrae con éter. Des-  
pués la solución etérea se lava con HCl 2,5 N hasta que

25

382583



1 el líquido de lavado es ácido (una vez) y después con  
agua hasta neutralidad. A continuación la capa etérea  
se extrae con solución al 5 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La solución de  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  se lava con éter, se acidula y se extrae con éter.  
5 La solución etérea se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
y se concentra a vacío dando un aceite amarillo que es-  
puma formando un sólido amarillo claro al bombear a 0,5-  
1 mm. La cromatografía de capa delgada del producto mues-  
tra solamente una mancha cuando se eluye con una mezcla  
10 4:3:5 en volumen/volumen de isopropanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 %/ace-  
tato de etilo:

Absorción ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}$ . 3525, 2910, 2540, 2450.

E % 399, 260, 510 y 498.

15 C. Ácido  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-5-meto-  
xi-3-indenil] propiónico

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1E utilizando  
ácido  $\alpha$ -[1-(p-metiltiobenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-in-  
denil] propiónico en lugar de ácido 5-metoxi-2-metil-1-  
(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético, produciendo con  
20 ello ácido  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-5-  
metoxi-3-indenil] propiónico, (p.f. 115-120°).

El ácido  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfonilbenciliden)-2-metil-  
5-metoxi-3-indenil] propiónico es producido por adición  
de 1,0 moles de ácido m-cloroperbenzoico por mol de ácido  
25  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-5-metoxi-3-inde-

382583



1 nil]propiónico, como se describe en el Ejemplo 1E.

EJEMPLO 4.

A. 3-Hidroxi-2-metil-5-nitro-3-indenilacetato de metilo

5 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1C utilizando  
2-metil-6-nitroindanona en cantidades equivalentes en lu-  
gar de la 6-metoxi-2-metilindanona empleada allí. Después  
de condensada la mezcla, se agregan 30 ml de etanol y  
50 ml de ácido acético. La mezcla se vierte a continua-  
ción sobre 700 ml de agua. Por extracción con éter se ob-  
10 tiene 3-hidroxi-2-metil-5-nitro-3-indenilacetato de me-  
tilo.

B. 5-Dimetilamino-2-metil-3-indenilacetato de metilo

15 Una solución de 0,05 moles de 3-hidroxi-2-metil-5-  
nitro-3-indenilacetato de metilo, 0,2 moles de formaldehi-  
do acuoso al 38 % y 2 ml de ácido acético en 100 ml de  
etanol se reduce catalíticamente en presencia de cata-  
lizador de paladio al 10 % en carbón, bajo una presión de  
hidrógeno de 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>), a la temperatura ambien-  
te. Se filtra la solución, se evapora y se cromatografía  
20 sobre 300 g de gel de sílice dando 5-dimetilamino-3-hi-  
droxi-2-metil-3-indenilacetato de metilo. El hidroxiéster  
es deshidratado después a 5-dimetilamino-2-metil-3-inde-  
nilacetato de metilo.

25

382583



1 C. Acido 1-p-metiltiobenciliden-5-dimetilamino-2-me-  
til-3-indenilacético

5 A una solución de 2,5 g del éster de la Parte B  
de este ejemplo en 15 ml de 1,2-dimetoxietano a 0° se  
agregan 1,5 g de p-metiltiobenzaldehido seguido de 1,1 g  
de terc-butóxido potásico. La mezcla de reacción se man-  
tiene en el baño de hielo durante 4 horas y después se  
deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas.  
La mezcla se diluye con 15 ml de éter y se filtra la sal  
10 potásica. La sal se disuelve en 30 ml de agua y se neutra-  
liza con ácido clorhídrico diluido hasta pH 6-6,5. El áci-  
do crudo precipitado se recoge por filtración y se cromatografía en una columna de gel de sílice, utilizando éter/  
éter de petróleo (50-100 % en volumen/volumen) como elu-  
yente dando ácido 1-p-metiltiobenciliden-5-dimetilamino-  
15 2-metil-3-indenilacético puro que puede ser oxidado a áci-  
do 1-p-metilsulfinilbenciliden-5-dimetilamino-2-metil-3-  
indenilacético y a ácido 1-p-metilsulfonilbenciliden-5-  
dimetilamino-2-metil-3-indenilacético como se ha descrito  
20 anteriormente.

EJEMPLO 5

Acido  $\alpha$ - [1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-5-dimetil-  
amino-3-indenil] propiónico

25 Se sigue el procedimiento de los Ejemplos 2A, B y C  
utilizando 6-dimetilamino-2-metilindanona en lugar de

382583



47

1 6-metoxi-2-metilindanona y  $\alpha$ -bromopropionato de metilo en lugar del bromoacetato de metilo utilizado allí. Se obtiene ácido  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-5-dimetilamino-3-indenil]propiónico.

5 EJEMPLO 6

A. 3,4-Difluorbenzaldehido

En un matraz de tres bocas y 250 ml de capacidad, provisto de un agitador magnético, termómetro, condensador y embudo de adición, se introducen 25,6 g (0,2 moles) de 3,4-difluortolueno. El líquido se calienta a 105°C y se ilumina a medida que se agregan lentamente 67 g (0,42 moles) de bromo. La temperatura se mantiene entre 105 y 110° mientras se agrega la primera mitad del bromo a lo largo de un periodo de 1 hora. El resto del bromo se agrega durante 2 horas aproximadamente y la temperatura se eleva a 150° y se mantiene en ese valor durante 5 minutos. Se enfría la mezcla de reacción y se transfiere a un matraz de 1 litro de tres bocas, con un agitador propulsado a motor y un condensador. Se añaden 120 ml de agua y 90 g de carbonato cálcico y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas con buena agitación. La mezcla de reacción se destila en corriente de vapor hasta que no se recoge más aceite. El aceite se recoge en cloruro de metileno y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtiene 3,4-difluorben-

10

15

20

25

382583



1           zaldehido que se utiliza sin más purificación.

B.    Acido 3,4-difluor- $\alpha$ -metilcinámico

5           Se calienta a 135°, durante 20 horas, con un agita-  
dor magnético, una mezcla de 2,88 g (0,02 moles) de 3,4-  
difluorbenzaldehido, 3,24 g (0,025 moles) de anhídrido  
propiónico y 0,92 g (0,02 moles) de propionato sódico, en  
atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vierte  
sobre 50 ml de agua. Precipita un sólido que se disuelve  
cuando se añaden con agitación 50 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado.  
10          La solución básica se extrae con dos porciones de 100 ml  
de éter. Después la fase acuosa se vierte sobre un exceso  
de HCl concentrado y hielo. El sólido blanco precipitado  
se filtra y se seca dando ácido 3,4-difluor- $\alpha$ -metilcinámi-  
co, p.f. 122-125°.

15          Acido 4-trifluormetil- $\alpha$ -metilcinámico

          La reacción anterior del Ejemplo 6A se repite con  
la excepción de que se utiliza 4-trifluormetilbenzaldehido  
como material de partida en lugar de 3,4-difluorbenzal-  
dehido. Utilizando las mismas condiciones de reacción  
y técnicas, se obtiene ácido 4-trifluormetil- $\alpha$ -metilciná-  
mico.  
20

          Análogamente, empleando otros benzaldehidos como  
4-metiltiobenzaldehido, 4-clorobenzaldehido y 3-metil-4-  
clorobenzaldehido, se obtienen respectivamente ácido  
4-metiltio- $\alpha$ -metilcinámico, ácido 4-cloro- $\alpha$ -metilcinámico  
25



1 y ácido 3-metil-4-cloro- $\alpha$ -metilcinámico.

C. Acido 3,4-difluor- $\alpha$ -metilhidrocinámico

Una mezcla de 28 g (0,141 moles) de ácido 3,4-difluor- $\alpha$ -metilcinámico y 1 g de PtO<sub>2</sub> en 250 ml de MeOH se hidrogena a 45 psi (3,2 kg/cm<sup>2</sup>) hasta que se ha completado la absorción teórica. El catalizador se separa por filtración y la sustancia se evapora hasta la tercera parte de su volumen. Se añade una solución de hidróxido potásico al 15 % (10 ml) y la mezcla se refluje durante 30 minutos y después se vierte sobre agua y se extrae con dos porciones de 100 ml de éter. La capa acuosa se acidula con HCl concentrado y hielo. El aceite que se produce se extrae con éter, se seca la solución etérea sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora quedando un aceite transparente que cristaliza. Se aísla el ácido 3,4-difluor- $\alpha$ -metilhidrocinámico, p.f. 55-56°.

D. 5,6-Difluor-2-metil-1-indanona

Se agregan 20 g (0,1 moles) de ácido 3,4-difluor- $\alpha$ -metilhidrocinámico a 250 g de ácido polifosfórico. La mezcla se agita eficientemente y se calienta en un baño de vapor durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre 400 ml de agua de hielo. El precipitado se extrae con tres porciones de 100 ml de éter. El extracto se lava con carbonato potásico saturado y agua y después se seca (sulfato magnésico). Cuando se evapora la solución etérea, queda

382583



1 5,6-difluor-2-metil-1-indanona sólida (p.f. 66-68°) que se utiliza sin más purificación.

E. Ester metílico de ácido 5,6-difluor-2-metilinden-3-acético

5 Se calienta a reflujo durante 4-5 horas una mezcla de 9,1 g (0,05 moles) de 5,6-difluor-2-metil-1-indanona, 4,0 g de polvo de cinc "activado", 7,6 g (0,05 moles) de bromoacetato de metilo y un cristal de yodo en 250 ml de benceno seco. La cromatografía en capa delgada (20 %  
10 Et<sub>2</sub>O - 80 % éter de petróleo sobre gel de sílice) indica una conversión mayor del 95 % en este momento. La mezcla de reacción se vierte sobre 250 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5 %, se separa y se seca sobre sulfato magnésico. Por separación del disolvente queda un hidroxíster oleoso. El éster cru-  
15 do se disuelve de nuevo en 100 ml de benceno y se agregan 20 g de pentóxido de fósforo. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos (no es necesario agitar) y se decanta. El residuo se lava con benceno, se combinan las capas orgánicas, se lavan con dos porciones de 100 ml de agua y se secan con sulfato magnésico. Cuando se eva-  
20 pora el benceno queda éster metílico de ácido 5,6-difluor-2-metilinden-3-acético, p.f. 86-90°.

Ester de ácido 5-metiltio-2-metilinden-3-acético

25 Se repite la reacción anterior del Ejemplo 6E utilizando 5-metiltio-2-metilindanona en lugar de 5,6-di-

382583



1 fluor-2-metil-1-indanona. Empleando las mismas condicio-  
nes y técnicas, se obtiene éster metílico de ácido 5-me-  
tiltio-2-metilinden-3-acético.

5 Cuando se emplea una acilaminoindanona o sulfamil-  
indanona como material de partida en el procedimiento an-  
terior, se obtiene el correspondiente éster metílico.

F. Ácido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-  
inden-3-acético

10 Se disuelven 1,19 g (5,0 milimoles) de éster de  
ácido 5,6-difluor-2-metilinden-3-acético en 10 ml de piri-  
dina seca seguido de 0,76 g (5,0 milimoles) de p-metiltio-  
benzaldehído. El matraz se coloca en corriente de nitróge-  
no y se añaden 5,0 g (5,1 milimoles) de Triton B. La solu-  
ción intensamente coloreada se deja en reposo durante la  
15 noche y después se añaden 2 ml de agua. Después de permanecer  
en reposo durante 15 minutos, se vierte sobre un exceso de  
agua. La capa orgánica se extrae con dos porciones de 50 ml  
de éter. La fase acuosa se agrega sobre HCl al 10 % en hie-  
lo. La goma sólida anaranjada que precipita se extrae en  
20 cloruro de metileno y se seca con sulfato magnésico. El di-  
solvente se separa dejando un sólido naranja. El sólido se  
filtra para dar un producto crudo que se recristaliza en  
benceno dando ácido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenci-  
liden)inden-3-acético, p.f. 181-182,5°. Cuando en el proce-  
25 dimiento anterior se utiliza 3-metiltio-2-furaldehído o

382583



1 2-metiltio-5-pirazinaldehido en lugar de p-metiltiobenzal-  
dehido, se obtiene el correspondiente ácido indenacético.

Cuando se introducen los furanos, tiofenos, pirro-  
les, oxazoles, tiazoles, imidazoles, piridinas, piridazinas,  
5 pirimidinas, pirazinas, piperazinas o sistemas heterocícli-  
cos fusionados, apropiadamente sustituidos, de acuerdo con  
el procedimiento anterior, se obtiene el correspondiente  
ácido 1-(hetero)inden-3-acético.

10 G. Acido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenci-  
liden)inden-3-acético

A una solución de 0,358 g (1,0 milimoles) de ácido  
5,6-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)inden-3-acético  
en 10 ml de acetona se añaden 10-15 ml de MeOH. Con agita-  
ción magnética, se agregan 0,32 g (1,5 milimoles) de meta-  
15 peryodato sódico en 5 ml de agua. Las proporciones de ace-  
tona, metanol y agua se ajustan si es necesario para mante-  
ner la homogeneidad. Después de varios minutos, aparece un  
precipitado de yodato sódico. La suspensión se agita a la  
temperatura ambiente durante 16 horas y después se vierte  
20 sobre unos 50 ml de agua y 100 ml de cloruro de metileno.  
Se separan las dos fases y se extraen dos veces con cloruro  
de metileno. La capa orgánica se lava con agua y se seca  
con sulfato magnésico. El residuo de la evaporación se di-  
suelve en la cantidad mínima de acetato de etilo a ebulli-  
25 ción y se deja en reposo durante 12 horas en el compartimien-

382583



1 to del congelador. Los cristales de color naranja intenso  
se filtran. El filtrado se reduce a la mitad de su volu-  
men y se deja en reposo en frío durante varias horas, dando  
una importante segunda cosecha. De esta forma, se aisla  
5 el ácido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-  
3-indenilacético, p.f. 209-210°.

EJEMPLO 7

Acido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfonilbenciliden)-  
inden-3-acético

10 Sobre: 0,005 moles de ácido 5,6-difluor-2-metil-  
1-(p-metilsulfinilbenciliden)inden-3-acético en 15 ml de  
acetona se añaden, lentamente y con agitación, 0,005 moles  
de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se calienta y se  
evapora casi hasta sequedad a 40°. El sólido es lixiviado  
15 con cuatro porciones de 50 ml de agua a ebullición y secado  
dando ácido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfonilbenciliden)-  
inden-3-acético, p.f. 228-230°.

Por los procedimientos de los Ejemplos 3A, B y C  
se preparan los ácidos  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-  
20 metil-5,6-difluor-3-indenil] propiónico y  $\alpha$ -[1-(p-metilsul-  
fonilbenciliden)-2-metil-5,6-difluor-3-indenil] propiónico.

EJEMPLO 8

A. 3,4-Difluorbenzaldehido

Se agregan 57 g (0,5 moles) de orto-difluorbenceno  
25 en 250 ml de cloruro de metileno a 100 g (0,75 moles) de

382583



-7 BSAK

1 cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se agita a motor  
y se enfría en un baño de hielo mientras se añaden gota  
a gota 85,5 g (0,75 moles) de éter diclorometilético.  
5 Tiene lugar un intenso desprendimiento de HCl y la mezcla  
de reacción se vuelve de un color rojo anaranjado. Después  
de la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante 15 minutos y la fase líquida se decanta en 500  
ml de hielo y agua. El residuo que no ha reaccionado de  
10 cloruro de aluminio se lava con cloruro de metileno hasta  
que queda incoloro y los líquidos de lavado se agregan al  
agua. La mezcla se sacude bien en un embudo de separación  
hasta que la capa de cloruro de metileno es verde. La ca-  
pa orgánica se lava con solución saturada de carbonato po-  
tásico hasta neutralidad, después se seca con sulfato mag-  
15 nésico y se destila dando 3,4-difluorbenzaldehído, p.e.  
70-74°/20 minutos. El residuo oscuro en el calderín de des-  
tilación solidifica al enfriar dando tri-(3,4-difluorfenil)-  
metano, p.f. 95-96°.

3,4-Dimetilbenzaldehído

20 La reacción anterior del Ejemplo 6A se repite con  
la excepción de que los materiales de partida son o-xileno  
y éter diclorometilético. Empleando las mismas condicio-  
nes de reacción y técnicas, se obtiene 3,4-dimetilbenzal-  
dehído.

25



1     4-Mercaptobenzaldehído

La reacción anterior del Ejemplo 6A se repite con la excepción de que los materiales de partida son mercaptobenceno y éter diclorometilmetílico. Empleando las mismas  
5     condiciones de reacción y técnicas, se obtiene 4-mercaptobenzaldehído.

B.     Acido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético

Se repiten las reacciones del Ejemplo 6B, 6C, 6D,  
10     6E, 6F y 6G y se obtiene ácido 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético.

EJEMPLO 9

A.     3-Flúor-4-metoxibenzaldehído

A una solución de 101 g (0,80 moles) de o-fluor-anisol en 500 ml de cloruro de metileno seco se añade:  
15     gota a gota, a lo largo de 30 minutos, una solución de 182 g (0,96 moles, 1,2 equivalentes) de tetracloruro de titanio y 110 g (0,96 moles) de éter  $\alpha,\alpha$ -diclorometilmetílico en un volumen igual de cloruro de metileno. La temperatura se mantiene a 10-20°C con un baño de hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora más  
20     y después se vierte sobre una mezcla de hielo machacado y agua, con agitación. Se añade 1 litro de éter y la mezcla se agita en nitrógeno hasta que se produce la disolución.  
25     La capa orgánica se extrae tres veces con agua, tres veces

382583



1 con solución de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por evaporación a 30° dando el producto crudo en forma de aceite. El aceite se destila a vacío a través de una columna Vigreux provista de doble pared, dando 3-flúor-4-metoxibenzaldehído, p.e. 5 120-121°C a 10 mm Hg; R<sub>F</sub> 0,6 en una placa G de gel de sílice con cloruro de metileno.

B. Acido 3-flúor-4-metoxi- $\alpha$ -metilcinámico

Se agita en atmósfera de nitrógeno a 150°C, durante 10 te 15 horas, una mezcla de 34,2 g (0,22 moles) de 3-flúor-4-metoxibenzaldehído, 50 g (0,38 moles) de anhídrido propiónico y 21 g (0,22 moles) de propionato sódico. Después la mezcla de reacción se vierte sobre 1,3 litros de agua, con agitación y el producto precipita. Se añaden 500 ml de solución 15 2,0 N de hidróxido potásico y la mezcla se agita durante varias horas hasta que se ha disuelto el ácido.

La solución acuosa se extrae tres veces con éter y después se acidula con ácido clorhídrico concentrado, con agitación. El producto precipitado se recoge, se lava a fondo con agua y se seca en una estufa de vacío a 50°C sobre 20 lentejas de hidróxido potásico dando ácido 3-flúor- $\alpha$ -metil-4-metoxicinámico, p.f. 167-169°C; R<sub>F</sub> 0,5 en gel de sílice G con cloruro de metileno/metanol (1:1).

C. Acido 3-flúor-4-metoxi- $\alpha$ -metildihidrocinámico

25 Se hidrogenan 49,5 g (0,236 moles) de ácido 3-flúor-

382583



1 4-metoxi- $\alpha$ -metilcinámico en 800 ml de metanol, a una presión de 43 psi (30,1 kg/cm<sup>2</sup>) y a la temperatura ambiente hasta que se ha producido la absorción teórica de hidrógeno (24 minutos a 20°C, empleando 1,5 g de catalizador de óxido de platino). Se filtra la solución y después se evapora calentando a 60° para dar ácido 3-flúor-4-metoxi- $\alpha$ -metil-dihidrocinámico, R<sub>f</sub> 0,5 en gel de sílice G con cloruro de metileno/metanol (9:1).

5  
D. 5-Flúor-6-metoxi-2-metilindanona

10 Se calienta a 95°C en un baño de vapor, con agitación ocasional durante 75 minutos, una mezcla de 49,3 g (0,23 moles) de ácido 3-flúor- $\alpha$ -metil-4-metoxidihidrocinámico en 500 g de ácido polifosfórico. La solución de color rojo oscuro se vierte sobre 3,0 litros de agua y la mezcla se agita durante la noche. El producto precipitado se recoge, se lava a fondo con agua y después se recoge en éter. La solución etérea se extrae cuatro veces con solución acuosa de bicarbonato potásico, se diluye con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato magnésico.

15  
20 La solución orgánica se evapora y se recristaliza en cloruro de metileno/éter de petróleo dando 5-flúor-6-metoxi-2-metilindanona (p.f. 76-78°).

E. 6-Flúor-5-metoxi-2-metil-3-indenilacetato de metilo

25 En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad, provisto de agitador mecánico, condensador de reflujo, tubo

382583



1 desecador, embudo de adición y una entrada de nitrógeno,  
se introducen 8,0 g de lámina de cinc y 100 ml de bence-  
no seco. Se agregan de una sola vez algunos mililitros de  
una solución de 21,3 g (0,11 moles) de 5-flúor-6-metoxi-2-  
5 metilindanona y 18,36 g (0,121 moles) de bromoacetato de  
metilo en 100 ml de benceno seco. Se añade un cristal de  
yodo. La mezcla se calienta suavemente con agitación. Des-  
pués de haber desaparecido el color del yodo, el resto de  
la mezcla se agrega gradualmente. La reacción se calienta  
10 a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla se  
vierte sobre 600 ml de  $H_2SO_4$  al 5 % y alrededor de 500 g  
de hielo. Se agrega algo de éter. Se separa la capa orgá-  
nica y se lava con tres porciones de  $H_2SO_4$  al 5 %, agua,  
solución de  $KHCO_3$  y finalmente agua de nuevo. La capa or-  
15 gánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra dando  
27,6 g de un aceite rojizo que cristaliza al dejarlo en  
reposo. La cromatografía en capa delgada sobre gel de sí-  
lice G con cloruro de metileno/metanol (99:1) muestra el  
producto a  $R_f$  0,5.

20 Sin más purificación, el hidroxiéster es deshidrata-  
do al indenilacetato. En 200 ml de benceno seco, se calien-  
tan a reflujo con agitación, durante 0,5 horas, 14,2 g  
(53 milimoles) de éster crudo y 36 g de pentóxido de fósfo-  
ro. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y  
25 el residuo sólido se lava bien con benceno. El filtrado

382583



-7

1           bencénico se lava con dos porciones de agua salina y se  
seca sobre sulfato magnésico. La solución orgánica se  
concentra y da un aceite ligeramente coloreado que cris-  
taliza rápidamente. El producto crudo se recristaliza en  
5           cloruro de metileno/éter de petróleo dando 6-flúor-5-meto-  
xi-2-metil-3-indenilacetato de metilo (p.f. 61-62°).

F. Acido 6-flúor-5-metoxi-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden-  
3-indenilacético

          A una solución de 9,3 g (0,037 moles) de 6-flúor-  
10          5-metoxi-2-metil-3-indenilacetato de metilo y 6,3 g (1,1  
equivalentes) de p-metiltiobenzaldehido se añaden 16 ml  
(2,0 equivalentes) de metóxido sódico metanólico al 25 %.  
La mezcla se agita a reflujo en atmósfera de nitrógeno du-  
rante 2 horas. Se añade gota a gota un volumen igual de  
15          agua y se continúa refluendo durante 30 minutos. Se en-  
fría la solución, se diluye con agua y se extrae tres veces  
con éter. El éter residual se expulsa con nitrógeno y des-  
pués la solución acuosa se acidula con ácido acético glacial  
al 50 %. Se recoge el producto precipitado y se lava a fon-  
do con agua. El producto crudo se recristaliza en metanol  
20          dando ácido 6-flúor-5-metoxi-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden-  
3-indenilacético, p.f. 172-174°.

G. Acido 6-flúor-5-metoxi-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden-  
3-indenilacético

25          Una solución de 4,28 g (20 milimoles) de peryodato

382583



1       sódico en 40 ml de agua se agrega gota a gota sobre 3,70 g  
      (10 milimoles) de ácido 6-flúor-5-metoxi-2-metil-1-(p-me-  
      tiltiobenciliden)-3-indenilacético en 300 ml de metanol y  
5       acetona suficiente para producir la disolución. Esta solu-  
      ción se agita durante la noche a la temperatura ambiente y  
      se filtra. El filtrado se evapora a 30° hasta pequeño vo-  
      lumen, lo que hace que el producto precipite. La suspensión  
      se diluye con varios volúmenes de agua, se enfría y se reco-  
      ge. Después de enjuagar con agua y una mezcla fría de meta-  
10      nol/agua (1:1), el producto se seca a vacío sobre lentejas  
      de hidróxido potásico y después en una estufa de vacío a  
      70°C. El producto crudo se recristaliza en una mezcla de clo-  
      ruro de metileno/éter de petróleo dando ácido 6-flúor-5-  
      metoxi-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacé-  
15      tico (p.f. 190-193°).

      Se prepara ácido 6-flúor-5-metoxi-2-metil-1-(p-metil-  
      sulfonilbenciliden)-3-indenilacético de acuerdo con el pro-  
      cedimiento del Ejemplo 7, por adición de 1,0 moles de áci-  
      do m-cloroperbenzoico por mol de ácido 6-flúor-5-metoxi-2-  
20      metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético en una  
      solución en acetona.

      Los ácidos  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-  
      5-flúor-6-metoxi-3-indenil]propiónico y  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfo-  
      nilbenciliden)-2-metil-5-metoxi-6-flúor-3-indenil]propióni-  
25      co se preparan por los procedimientos de los Ejemplos 3A,

382583



1 3B y 3C.

EJEMPLO 10

A. Acido p-flúor- $\alpha$ -metilcinámico

5 En un matraz de tres bocas y 1 litro de capacidad,  
que ha sido barrido con nitrógeno, se mezclan 200 g (1,61 mo-  
les) de p-flúorbenzaldehído, 3,5 g (2,42 moles) de anhídri-  
do propiónico y 155 g (1,61 moles) de propionato sódico. El  
matraz se calienta gradualmente en un baño de aceite a  
140°. Transcurridas 20 horas, el matraz se enfría a 100° y  
10 se vierte sobre 8 litros de agua. El precipitado se disuel-  
ven agregando 302 g de hidróxido potásico en 2 litros de  
agua. La solución acuosa se extrae con éter y los extractos  
etéreos se lavan con solución de hidróxido potásico. Las  
capas acuosas combinadas se filtran, se acidulan con HCl  
15 concentrado, se filtra y el sólido recogido se lava con  
agua, obteniéndose el ácido p-flúor- $\alpha$ -metilcinámico que se  
utiliza tal como se obtiene.

B. Acido p-flúor- $\alpha$ -metilhidrocinámico

20 A 177,9 g (0,987 moles) de ácido p-flúor- $\alpha$ -metil-  
cinámico en 3,6 litros de etanol se añaden 11,0 g de pala-  
dio al 5 % en carbón y la mezcla se reduce a la temperatu-  
ra ambiente bajo una presión de hidrógeno de 40 psi (2,8  
kg/cm<sup>2</sup>). La absorción es de 31/32 libras (2,17/2,24 kg/cm<sup>2</sup>)  
(97 % del valor teórico). Después de filtrar el catalizador,  
25 el filtrado se concentra a vacío dando el producto ácido

382583



1 p-flúor- $\alpha$ -metilhidrocínámico, que se utiliza sin pesar  
en la siguiente etapa.

C. 6-Flúor-2-metilindanona

5 A 932 g de ácido polifosfórico a 70°, en un baño de  
vapor, se añaden 93,2 g (0,5 moles) de ácido p-flúor- $\alpha$ -  
metilhidrocínámico, lentamente y con agitación. La tempera-  
tura se eleva gradualmente hasta 95°C y la mezcla se man-  
tiene a esta temperatura durante 1 hora. Se deja enfriar la  
mezcla y se agrega sobre 2 litros de agua. La capa acuosa  
10 se extrae con éter, la solución etérea se lava dos veces  
con solución saturada de cloruro sódico, solución al 5 %  
de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua y después se seca. El filtrado etéreo se  
concentra con 200 g de gel de sílice y se agrega a una co-  
lumna de gel de sílice de 5 libras (2,270 kg), rellena con  
15 éter/éter de petróleo al 5 %. La columna se eluye con éter/  
éter de petróleo al 5-10 % y después se realiza una cromato-  
grafía en capa delgada para dar 6-flúor-2-metilindanona.

D. Acido 5-flúor-2-metilinden-3-acético

20 Se calienta a reflujo con agitación durante 21 ho-  
ras, una mezcla de 18,4 g (0,112 moles) de 6-flúor-2-metil-  
indanona, 10,5 g (0,123 moles) de ácido cianacético, 6,6 g  
de ácido acético y 1,7 g de acetato amónico en 15,5 ml de  
tolueno seco, recogiendo el agua a medida que es liberada  
en un separador de Dean Stark. Se concentra el tolueno y el  
25 residuo se disuelve en 60 ml de etanol caliente y 14 ml de

382583



1 solución acuosa. 2,2 N de hidróxido potásico. Se añaden 22 g  
de KOH al 85 % en 150 ml de agua y la mezcla se calienta a  
reflujo durante 13 horas bajo nitrógeno. El etanol se separa  
a vacío, se añaden 500 ml de agua, se lava bien la solución  
5 acuosa con éter y después se lleva a ebullición con carbón  
activo. El filtrado acuoso se acidula a pH 2 con ácido clor-  
hídrico al 50 %, se enfría y se recoge el precipitado. De  
esta forma se obtiene ácido 5-flúor-2-metilindenil-3-acéti-  
co seco (p.f. 164-166°).

10 E. Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-  
indenilacético

Se calientan en 200 ml de metanol, a 60° bajo corrien-  
te de nitrógeno y con agitación, durante 6 horas, 15 g (0,072  
moles) de ácido 5-flúor-2-metil-3-indenilacético, 14,0 g  
15 (0,091 moles) de p-metiltiobenzaldehído y 13,0 g (0,24 mo-  
les) de metóxido sódico. Después de enfriar, la mezcla de  
reacción se vierte sobre 750 ml de agua de hielo, se acidula  
con ácido clorhídrico 2,5 N y el sólido recogido se tritura  
con una pequeña cantidad de éter para producir ácido 5-flúor-  
20 2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético (p.f.  
187-188,2°). Ultravioleta en metanol:  $\lambda_{\max}$  348 m $\mu$  (E %  
500), 258 (557), 258 (495), 353 (513), 262,5 (577), 242,5  
(511).

25

382583



1 F. Acido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético

5 A una solución de 3,4 g (0,01 moles) de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético en una mezcla de 250 ml de metanol y 100 ml de acetona, se añade una solución de 3,8 g (0,018 moles) de peryodato sódico en 50 ml de agua, con agitación.

10 Se agregan 450 ml de agua después de 18 horas y los disolventes orgánicos se separan bajo vacío por debajo de 30°. El producto precipitado se filtra, se seca y se recristaliza en acetato de etilo dando ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético. Por recristalización repetida en acetato de etilo, se obtiene ácido cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético, p.f. 184-186°. Ultravioleta en metanol:  $\lambda_{\text{max}}$  328 (E % 377), 286 (432), 257,5 hombro (413), 227 (548).

15 Otras pruebas revelan la existencia de un segundo polimorfo de ácido cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético, p.f. 179-181°C.

20 Se prepara ácido 5-cloro-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético por el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 10.

25 El ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfonilbenciliden)-3-indenilacético se prepara por el procedimiento del Ejemplo 7 mediante la adición de 1,0 moles de ácido m-cloro-

382583



1 perbenzoico por mol de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético en una solución acetónica.

El ácido  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfinilbenciliden)-2-metil-5-flúor-3-indenil]propiónico y el ácido  $\alpha$ -[1-(p-metilsulfonilbenciliden)-2-metil-5-flúor-3-indenil]propiónico se preparan por los procedimientos de los Ejemplos 3A, 3B y 3C.

EJEMPLO 11

A. 2,4-Difluorbenzaldehido

10 Un matraz de tres bocas y 250 ml de capacidad se provee de un agitador, un termómetro, un embudo de decantación con un largo tubo que llega hasta el fondo del matraz y un condensador de reflujo con un tubo que conduce a la parte posterior de la vitrina. Se calientan a reflujo, con agitación, 50 g (0,38 moles) de 2,4-difluortolueno y se irradia con una lámpara ultravioleta Hanovia. Se añaden gradualmente 41,5 ml de bromo. La reacción se completa en 2,5 horas, durante cuyo tiempo la temperatura de reflujo asciende desde 112° a 155°.

20 Un matraz de tres bocas y 2 litros de capacidad se provee de un agitador y un condensador de reflujo. En el matraz se introducen 200 ml de agua y 140 g de carbonato cálcico. La mezcla de reacción enfriada antes descrita se transfiere utilizando algo de éter para enjuagar. La hidrólisis se completa calentando a reflujo con agitación duran-

382583



57 1552

1 te 18 horas. El aldehído se aísla por destilación en corrien  
te de vapor a partir del matraz de reacción. El aceite se  
separa y la fase acuosa se extrae una vez con éter. El acei-  
te y el extracto etéreo combinados se secan sobre sulfato  
5 magnésico anhidro y se concentran bajo presión reducida dan-  
do 2,4-difluorbenzaldehído que todavía contiene algo de  
éter que se destila en una columna Vigreux corta, bajo pre-  
sión reducida y se separa en varias fracciones. Estas se com  
binan dando 2,4-difluorbenzaldehído, p.e. 56-58°/12 mm.

10 B. Acido 2,4-difluor- $\alpha$ -metilcinámico

Un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad se  
provee de condensador de reflujo, tubo desecador, agitador  
y entrada de nitrógeno. A una mezcla de 55,4 g (0,39 moles)  
de 2,4-difluorbenzaldehído y 56 ml de anhídrido propiónico  
15 se añaden 38 g (0,39 moles) de propionato sódico. La mezcla  
de reacción se calienta a 135-140° (temperatura del baño de  
aceite) durante 19 horas, con agitación bajo nitrógeno. La  
solución todavía caliente se vierte en 1 litro de agua con  
agitación. Se separa un sólido que se disuelve por adición  
20 de 56 g de hidróxido potásico. La solución se extrae con  
éter y después se calienta en baño de vapor para separar el  
éter. Después de enfriar en un baño de hielo, se agrega áci-  
do clorhídrico concentrado con agitación. El producto que se  
separa se recoge y se lava con agua fría. Después de secar a  
25 60° sobre KOH, se obtiene ácido 2,4-difluor- $\alpha$ -metilcinámico,



382583

1 p.f. 126-128°.

C. Acido 2,4-difluor- $\alpha$ -metildihidrocinámico

5 En 800 ml de metanol, se sacuden 60 g (0,3 moles) de ácido 2,4-difluor- $\alpha$ -metilcinámico con 1,5 g de catalizador de óxido de platino, bajo una presión inicial de 42 psi (2,94 kg/cm<sup>2</sup>) de hidrógeno, hasta que se ha absorbido 1 equivalente de hidrógeno. El tiempo de reacción es de 30 minutos. El catalizador se separa por filtración y se lava con metanol. Cuando se evapora el metanol, queda ácido 2,4-difluor- $\alpha$ -metildihidrocinámico casi incoloro, en forma de aceite, que se utiliza en la siguiente etapa sin nueva purificación.

D. 4,6-Difluor-2-metilindanona

15 Una solución de 54,8 g (0,274 moles) de ácido 2,4-difluor- $\alpha$ -metildihidrocinámico en 125 ml de cloruro de tionilo se agita durante 90 minutos y después a reflujo durante 90 minutos más. La solución reaccionante se evapora a presión reducida dejando el cloruro de ácido producido en forma de aceite.

20 A una suspensión de 60 g (0,45 moles) de cloruro de aluminio pulverizado anhidro, enfriada en un baño de hielo, em 250 ml de disulfuro de carbono seco se agrega gota a gota a lo largo de 10 minutos una solución de 60 g del cloruro de ácido en 100 ml de disulfuro de carbono. Después de la adición, se retira el baño de hielo y la temperatura asciende lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se

382583

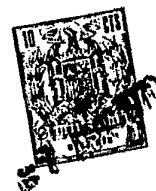


1 agita a la temperatura ambiente durante 20 horas y des-  
pués se vierte sobre 2 litros de una mezcla de ácido clor-  
hídrico acuoso al 10 % y hielo machacado. Se agrega éter  
y la agitación se prosigue hasta disolución total. La capa  
5 etérea se extrae dos veces con ácido clorhídrico al 5 %,  
dos veces con agua y dos veces con solución de bicarbonato  
sódico, después se diluye con cloruro de metileno y se se-  
ca sobre sulfato magnésico. La solución filtrada se evapo-  
ra calentando a 70°C para dar la 4,6-difluor- $\alpha$ -metilindano-  
10 na cruda, en forma de aceite que cristaliza dejándolo en  
reposo. El producto crudo se purifica por cromatografía en  
columna de gel de sílice (7,0 x 35 cm), 400 g de J.T. Baker  
3405 rellena con una mezcla de éter de petróleo/cloruro  
de metileno (2:1). La columna se desarrolla y se eluye con  
15 el mismo sistema disolvente y por recristalización en clo-  
ruro de metileno/éter de petróleo se obtiene 4,6-difluor-  
2-metilindanona, p.f. 68-69°C.

E. 5,7-Difluor-2-metilindenil-3-acetato de metilo

Alrededor del 20 % de una solución que contiene  
20 15,0 g (83 milimoles) de 4,6-difluor-2-metilindanona y  
14,0 g (1,1 equivalentes) de bromoacetato de metilo en  
100 ml de benceno seco se agrega a una suspensión de 6,5 g  
(1,2 equivalentes) de polvo de cinc (Merck, secado a  
120°/20 mm) en 74 ml de benceno seco, en atmósfera de ni-  
trógeno. Se añaden varios cristales de yodo y la mezcla  
25

382583



1 se lleva lentamente a reflujo. El resto de la solución  
se agrega gota a gota a lo largo de 10 minutos y la mez-  
cla se agita a reflujo durante la noche, es decir duran-  
te 17 horas. La mezcla de reacción se enfría a la tempera-  
5 tura ambiente, se vierte sobre 2,0 litros de ácido sulfú-  
rico acuoso al 20 % y hielo machacado, con agitación y se  
agrega éter hasta que se obtiene una solución transparente.  
La capa etérea se extrae tres veces con ácido sulfúrico  
acuoso al 5 %, tres veces con agua, se diluye con metileno  
10 y se seca con sulfato magnésico. La solución etérea filtra-  
da se evapora dando el hidroxíster crudo.

Se añaden 60,0 g de pentóxido de fósforo pulveriza-  
do a 20,0 g del hidroxíster en 400 ml de benceno seco. La  
mezcla se agita a reflujo durante 30 minutos y la solución  
15 bencénica transparente se decanta. El residuo se enjuaga  
con benceno y después con éter. Las soluciones orgánicas  
combinadas se diluyen con éter, se extraen seis veces con  
solución acuosa de sulfato sódico, dos veces con solución  
acuosa de bicarbonato potásico, se diluye con cloruro de  
20 metileno y se seca con sulfato magnésico. El indenilaceta-  
to crudo se obtiene por evaporación de la elución filtrada  
para dar un aceite. El producto se cristaliza en éter de  
petróleo formando 5,7-difluor-2-metilindenil-3-acetato de  
metilo, p.f. 69-70°C.

25

382583



1 F. Acido 5,7-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-  
3-indenilacético, mezcla de isómeros geométricos

5 A una suspensión de 4,78 g (20 milimoles) de 5,7-  
difluor-2-metilindenil-3-acetato de metilo y 3,35 g (22 mi-  
limoles) de p-metiltiobenzaldehido en 40 ml de metanol se-  
co, bajo nitrógeno, se añaden 2,2 g (40 milimoles) de metó-  
xido sódico pulverizado. Se produce una solución transpa-  
10 rente que se calienta a reflujo durante 60 minutos. Se agre-  
ga un volumen igual de agua y se continúa refluendo bajo  
nitrógeno durante 30 minutos para completar la saponifica-  
ción. La solución se diluye con varios volúmenes de agua y  
se extrae con éter. Se hace burbujear nitrógeno a través  
de la solución acuosa para eliminar el disolvente éter re-  
sidual. Se utilizan 40 ml de ácido acético acuoso al 50 %  
15 para precipitar el producto. El producto se recoge y se la-  
va bien con agua y después se seca en un desecador sobre  
lentejas de hidróxido potásico y finalmente en estufa a  
100°. El producto crudo recristaliza en cloruro de metile-  
no/éter de petróleo y da la mezcla cis y trans de los áci-  
dos, p.f. 164-173°, en una relación 1:3, identificable por  
20 integración de la señal 2-CH<sub>3</sub> del espectro de resonancia  
magnética nuclear a 7,82  $\gamma$  para la forma cis y 8,20  $\gamma$  para  
la forma trans.

25

382583



1 G. Aislamiento por cromatografía en columna de cis-  
5 5,7-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-  
indenilacetato de metilo

Se añaden 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado a  
una solución de 1,0 g (2,8 milimoles) de ácido 5,7-difluor-  
2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético en 60 ml  
de metanol seco y la solución se agita a reflujo durante la  
noche. Se enfría la solución y los cristales que se separan  
se recogen, se enjuagan con una mezcla fría de metanol/agua  
10 (1:1) y se secan sobre lentejas de hidróxido potásico. Se  
encuentra que estos cristales están constituidos aproxima-  
damente por el 95 % del isómero trans y pueden ser purifica-  
dos de nuevo por recristalización en metanol dando el isó-  
mero trans, p.f. 106-106,5°C. Se agrega bicarbonato potá-  
sico pulverizado al filtrado procedente de la primera masa  
15 de cristales, seguido de agua. De esta forma se obtiene una  
segunda masa de éster mixto que está enriquecido en forma  
cis y se utiliza para cromatografía.

Se cromatografían 1,7 g de los ésteres mixtos cis  
20 y trans en una columna de gel de sílice (3,0 x 90 cm),  
250 g de J.T. Baker 3405, rellena con una mezcla de cloru-  
ro de metileno/éter de petróleo (1:9). La columna se de-  
sarrolla y se eluye con una relación 1:4 de los mismos di-  
solventes. Se recogen fracciones de 0,3 a 0,4 litros a me-  
25 dida que se eluyen las bandas amarillas. De esta forma se

382583



1 obtiene el isómero trans y el isómero cis (p.f. 94-95°);  
espectro ultravioleta de la forma trans en MeOH  $\lambda_{\max}$   
217 m $\mu$ , 256 y 362 m $\mu$ ; espectro ultravioleta del isómero  
cis en MeOH,  $\lambda_{\max}$  218 m $\mu$ , 260 y 357 m $\mu$ .

5 H. Acido cis-5,7-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenci-  
liden)-3-indenilacético

Se añaden 3,0 ml (3,0 milimoles) de hidróxido só-  
dico acuoso 1,0 N a 250 mg (0,64 milimoles) de cis-5,7-  
difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacetato  
10 de metilo en 20 ml de metanol, en atmósfera de nitrógeno.  
La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría,  
se diluye con agua y se acidula con varios mililitros de  
ácido acético al 50 %. Se forman cristales y después de  
enfriar en un baño de hielo se recogen, se lavan a fondo  
15 con agua y se someten a aspiración hasta que quedan casi  
secos. El producto se recrystaliza en metanol-agua, se se-  
ca sobre lentejas de hidróxido potásico en un desecador de  
vacío y finalmente en una estufa de vacío a 100°. De esta  
forma se obtiene ácido cis-5,7-difluor-2-metil-1-(p-metil-  
20 tiobenciliden)-3-indenilacético (p.f. 182-184°).

I. Acido cis-5,7-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfi-  
nilbenciliden)-3-indenilacético

Se añaden 214 mg (1,0 milimoles) de peryodato sódi-  
co en 2 ml de agua a 170 mg (0,475 milimoles) de ácido cis-  
25 5,7-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacé-

382583



1 tico en 12 ml de metanol y alrededor de 0,5 ml de acetona,  
a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la  
noche y después la cromatografía en capa delgada sobre gel  
de sílice G utilizando cloruro de metileno/metanol (1:1)  
5 como eluyente indica que no existen indicios del material  
de partida sino trazas de sulfona a  $R_f$  0,55. La mezcla de  
reacción se filtra y se concentra hasta pequeño volumen sin  
calentar y se diluye con agua. Se recoge el producto, se  
enjuaga con agua y se seca sobre lentejas de hidróxido po-  
10 tásico en un desecador de vacío y finalmente en una estufa  
a 80°. El producto se recristaliza en acetato de etilo/  
éter de petróleo dando ácido cis-5,7-difluor-2-metil-1-(p-  
metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético, p.f. 188-189°C.

EJEMPLO 12

15 A. Cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-  
indenilacetato de metilo

Se agregan 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado  
a una solución de 1,0 g (2,8 milimoles) de ácido 5,6-di-  
flúor-2-metil-1-(p-metiltiobenciliden)-3-indenilacético en  
20 60 ml de metanol seco y la solución se agita a reflujo du-  
rante la noche. Se enfría la solución y se separan los cris-  
tales. Al filtrado se añade bicarbonato potásico en polvo  
y agua. Los ésteres cis y trans mezclados se cromatografían  
sobre una columna (3,0 x 90 cm) de gel de sílice, 250 g  
25 de J.T. Baker 3405, rellena con cloruro de metileno/éter de

382583



1           petróleo (1,9). Se desarrolla la columna y se eluye con  
una relación 1:4 de los mismos disolventes. Se toman  
fracciones de 0,3 a 0,4 litros a medida que son eluidas  
las bandas amarillas. De esta forma se obtiene el isóme-  
5           ro trans y el isómero cis.

B.    Acido cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinil-  
benciliden)-3-indenilacético

          Se hace reaccionar cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-  
metiltiobenciliden)-3-indenilacetato de metilo con hidró-  
10       xido sódico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo  
11H y el ácido cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-metiltiobenci-  
liden)-3-indenilacético resultante es oxidado con pero-  
dato sódico por el procedimiento del Ejemplo 11I para pro-  
ducir ácido cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinil-  
15       benciliden)-3-indenilacético.

          Se prepara ácido cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-metil-  
sulfonilbenciliden)-3-indenilacético haciendo reaccionar  
ácido cis-5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencili-  
den)-3-indenilacético con ácido m-cloroperbenzoico por el  
20       procedimiento del Ejemplo 7.

EJEMPLO 13

5-Fluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenil-  
acetomorfolida

          Una mezcla de 0,01 moles de ácido 5-flúor-2-metil-  
25       1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético y 0,03 mo-

382583



1 les de cloruro de tionilo introducido en un sistema for-  
mado por un matraz seco, un condensador y un tubo deseca-  
dor, se calienta en un baño de vapor hasta que cesa el des-  
prendimiento de gas. Después se separa a vacío el exceso  
5 de cloruro de tionilo, se recoge el residuo en un ligero  
exceso de éter anhidro y se agrega lentamente a una solu-  
ción intensamente agitada y enfriada con hielo de 0,035  
moles de morfolina seca en 100 ml de éter. La mezcla se  
10 agita durante la noche a la temperatura ambiente, se fil-  
tra, se lava el hidrocioruro de morfolina con éter en ex-  
ceso y los filtrados etéreos combinados se lavan con dos  
porciones de 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico  
anhidro, se filtran y se separa el éter a vacío. Por  
15 cromatografía del producto crudo en una columna de gel de  
sílice, utilizando éter en éter de petróleo al 50-100 %  
en volumen/volumen como eluyente, se obtiene la morfolido  
deseada.

Análogamente, cuando la morfolina se sustituye por  
una cantidad equivalente de las siguientes aminas, se ob-  
20 tienen las amidas correspondientes:

- dimetilamina
- etanolamina
- bencilamina
- N,N-diétilétilendiamina
- 25 glicinato de bencilo

382583



1	piperidina
	pirrolidina
	N-metilpiperazina
	N-fenilpiperazina
5	N-hidroxietilpiperazina
	piperazina
	dietilamina
	dietanolamina
	anilina
10	p-etoxianilina
	p-cloroanilina
	p-fluoranilina
	p-trifluormetil-anilina
	butilamina
15	ciclohexilamina
	metilamina
	D-glucoamina
	tetra-o-acetil-d-glucosamina
	D-galactosilamina
20	D-manosilamina
	N,N-dimetil-glicinoamida
	N,N-dibutilglicinoamida
	N-metil-2-aminometilpiperidina
	N-metil-2-aminometilpirrolidina
25	$\beta$ -etoxietilamina
	di-( $\beta$ -etoxietil)amina



382583



1973

1 den)-3-indenilacético y 0,15 moles de carbonato potásico anhi-  
dro en 250 ml de acetona anhidra. La mezcla se agita durante to-  
da la noche a la temperatura ambiente. Se agregan unos 200ml de  
éter dietílico y se filtra la mezcla. El filtrado se lava 1 vez  
5 con 100 ml de agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Luego  
se filtra y el disolvente se separa a vacío. El residuo se cromato-  
grafía sobre 200 g de alúmina lavada al ácido usando como eluyente éter/  
éter de petróleo (de 10 a 60% en volumen de éter) dando 5 flúor-2-metil-1-(p-metil-  
sulfinilbenciliden)-3-indenilacetato de metoximetilo.

10 (C) Esteres dialquilaminoalquílicos - Una solución de 0,0054 moles de  
N-N-diciclohexil-carbo-di-imida en 6 ml de tetrahidrofurano anhidro se agre-  
ga a una solución de 0,005 moles de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilben-  
ciliden)-3-indenilacético y 0,0054 moles de 2-dietilaminoetanol en 17 ml de te-  
trahidrofurano anhidro. La mezcla se agita a la temperatura ambien-  
te durante la noche. La diciclohexilurea se separa por filtra-  
15 ción y al filtrado se añaden 2 ml de ácido acético glacial. Des-  
pués de permanecer la mezcla en reposo durante 1 hora, se fil-  
tra y al filtrado se añaden 200 ml de éter. La solución se ex-  
trae después tres veces con 100 ml de HCl 2,5 N y los extrac-  
20 tos se combinan, se lavan dos veces con 100 ml de éter, se en-  
frían con hielo, se alcalinizan ligeramente con  $\text{NH}_4\text{OH}$  concen-  
trado y se extraen tres veces con 100 ml de éter. Se combinan  
los extractos etéreos, se lavan 10 veces con 100 ml de agua  
para eliminar las trazas de la amina de partida, se secan  
25 sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y se evapo-

382583



1 ran a vacío. El residuo oleoso es 5-flúor-2-metil-1-(p-  
metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacetato de  $\beta$ -dietilami-  
noetilo.

5 Cuando se utilizan en el procedimiento anterior  
2-dimetilaminoetanol, 3-dimetilamino-1-propanol, 3-dietil-  
amino-1-propanol, N- $\beta$ -hidroxietilpiperidina, N- $\beta$ -hidroxie-  
tilpirrolidina, N-hidroximetilpirrolidina, N-metil-2-hidro-  
ximetilpirrolidina, N-etil-2-hidroximetilpiperidina, 1- $\beta$ -  
10 hidroxietil-4'-metilpiperazina, o N- $\beta$ -hidroxietilmorfolina  
en lugar de 2-dietilaminoetanol, se obtienen los correspon-  
dientes ésteres  $\beta$ -dimetilaminoetílico,  $\gamma$ -dimetilaminopropí-  
lico,  $\gamma$ -dietilaminopropílico,  $\beta$ -N-piperidiniletílico,  
 $\beta$ -N-pirrolidiniletílico, N-pirrolidinilmetílico, 2'-(1'-  
metilpirrolidinilmetílico), 4'-metil-1-pipraziniletílico,  
15 N-etil-2-piperidiniletílico y N-morfoliniletílico.

(D) 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilidenil)-  
3-indenilacetato de fenilo - Una solución de 0,0054 moles  
de N,N'-d ciclohexil-carbo-di-imida en 6 ml de tetrahidro-  
furano anhidro se agrega a una solución de 0,005 moles de  
20 ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilidenil)-3-  
indenilacético y 0,0054 moles de fenol en 17 ml de te-  
trahidrofurano anhidro. La mezcla se agita intensamente y  
después se tapa y se deja en reposo a la temperatura am-  
biente durante toda la noche. Después de separar por fil-  
25 tración la N,N'-d ciclohexilurea, se añaden al filtrado

382583



7 AGU

1 2 ml de ácido acético glacial y la mezcla se deja en re-  
poso durante 1 hora. Después de filtrar, se agregan 200 ml  
de éter al filtrado y la solución etérea se lava con dos  
5 porciones de 100 ml de solución saturada de bicarbonato  
sódico y tres porciones de 100 ml de agua y después se se-  
ca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra la mezcla, se  
concentra a vacío hasta 25 ml y se cromatografía sobre una  
columna de 150 g de alúmina lavada con ácido, utilizando  
10 como eluyente éter/éter de petróleo (10-60 % en volumen/  
volumen) para dar 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenci-  
lidenil)-3-indenilacetato de fenilo.

Análogamente, utilizando 2-(2-metoxietoxi)etanol, gli-  
col o N-acetiletanolamina en lugar de fenilo en el proce-  
dimiento anterior, se obtienen, respectivamente, 5-flúor-  
15 2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilidenil)-3-indenilacetato  
de 2-(2-metoxietoxi)etilo, 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsul-  
finilbencilidenil)-3-indenilacetato de  $\beta$ -hidroxietilo y  
5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilidenil)-3-indenil-  
acetato de  $\beta$ -acetamidoetilo.

20 Se calienta a reflujo con rápida agitación, en atmós-  
fera de nitrógeno, durante 5 horas, una mezcla de 0,06  
moles de 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbencilidi-  
den)-3-indenilacetato sódico y 0,05 moles de bromuro de  
25 tritilo en 100 ml de benceno anhidro. La mezcla de reac-  
ción caliente se filtra y el filtrado se concentra a va-

382583



1           cío. El aceite residual se recristaliza en metil-etil-  
cetona dando 5,6-difluor-2-metil-1-(p-metilsulfinilben-  
cíliden)-3-indenilacetato de tritilo.

5           Análogamente, si se emplean los ésteres fenílico o  
trifénico del ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil-  
benciliden)-3-indenilacético u otro cualquiera de los  
ácidos 3-indenílicos descritos en otros ejemplos en lugar  
del ácido antes mencionado en cualquiera de las prepara-  
ciones anteriores, se obtienen los ésteres correspondien-  
tes.

EJEMPLO 15

N-[5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-inde-  
nilacetil] glicina

15           (A) N-[5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-  
3-indenilacetil] glicinato de bencilo - Se sigue el proce-  
dimiento del Ejemplo 14, utilizando bencilaminoacetato  
en lugar de la morfolina para producir el compuesto ci-  
tado.

20           (B) N-[5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-  
3-indenilacetil] glicina - Se deja en reposo a la tempera-  
tura ambiente, durante 18 horas, 0,003 moles de N-[5-flúor-  
2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacetil] -  
glicinato de bencilo en una mezcla de 25 ml de etanol an-  
hidro y 2,5 ml de hidróxido sódico 1 N. La solución se di-  
25           luye con agua y se extrae con éter. La capa acuosa se aci-

382583



7 dula con ácido clorhídrico diluído y el producto orgáni-  
co se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y se  
seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de la solución  
se obtiene N-[5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenci-  
5 liden)-3-indenilacetil]glicina.

Cuando en el procedimiento anterior se utiliza otro  
cualquiera de los ácidos 1-aralquiliden-3-indenilalifá-  
ticos de los otros ejemplos de esta memoria en lugar del  
ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-  
10 indenilacético, se obtiene la indenilacilglicina corres-  
pondiente.

#### EJEMPLO 16

A. 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-  
indenilacetato sódico

15 A una solución de 0,27 g de metóxido sódico en  
5 ml de metanol se agregan 1,79 g de ácido 5-flúor-2-me-  
til-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético en  
10 ml de metanol. La mezcla de reacción se agita durante  
20 minutos y se evapora a sequedad dando 5-flúor-2-metil-  
20 1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacetato sódico.

B. 5-Flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-  
indenilacetato cálcico

25 Se repite la reacción anterior utilizando 2 moles  
de ácido por mol de metóxido cálcico. Empleando las mis-  
mas condiciones de reacción y técnicas se obtiene 5-flúor-  
2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacetato

382583



1 cálcico.

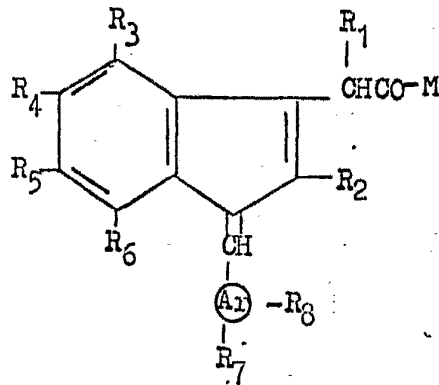
EJEMPLO 17

5 Una mezcla de 250 partes de ácido 5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenciliden)-3-indenilacético y 25 partes de lactosa se granula con el agua necesaria y sobre esta mezcla se añaden 100 partes de almidón de maíz. La masa se pasa por un tamiz de 16 mallas. Los gránulos se secan a una temperatura inferior a 60°C. Los gránulos secos se pasan por un tamiz de 16 mallas y se mezclan con 10 3,8 partes de estearato magnésico. Después se comprimen en tabletas adecuadas para la administración oral de acuerdo con el método de esta invención.

15 En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de derivados de ácidos indenilacéticos sustituidos de fórmula:



POOR  
QUALITY



382583

NUMERO 382.583

7

1 donde

(Ar) puede ser arilo o heteroarilo;

R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno o alquilo;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> pueden ser cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, aciloxi, alcoxi, nitro, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, sulfamilo, alquiltio, mercapto, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, ciano, carboxilo, carboalcoxi, carbamido, haloalquilo, cicloalquilo o cicloalcoxi;

R<sub>7</sub> puede ser alquilsulfonilo o alquilsulfonilo;

R<sub>8</sub> puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo; y

M es hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino y el grupo OMe, donde Me es un catión.

cuyo procedimiento comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un indeno con un aldehído; y

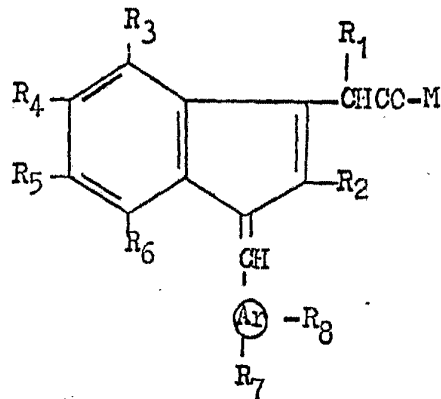
(b) oxidar el ácido indenacético resultante.

2. Un método según la reivindicación 1, para la preparación de ácidos indenilacéticos sustituidos de fórmula:

382583



1



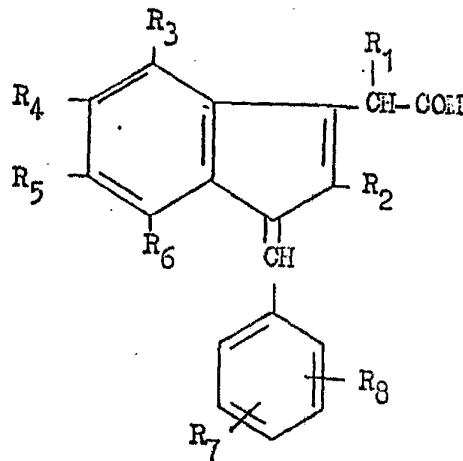
5

10

donde  $\text{Ar}$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $M$  tienen el significado dado en la reivindicación 1, caracterizado porque el indeno utilizado en la etapa (a) es un ácido indenilacético y en la reacción con el aldehído se forma un ácido 1-alquiltiobenciliden-3-indenilacético que posteriormente se somete a oxidación en la etapa (b).

15

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es de fórmula:



20

25





382583

1 donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior halogenado;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo;

5 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, aciloxi, alcoxi, nitro, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino, dialquilamino alquilo, sulfamilo, alquiltio, mercapto, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilsulfonilo, ciano, carboxilo, carboalcoxi, carbamido, haloalquilo, cicloalquilo o cicloalcoxi;

10

R<sub>7</sub> es alquilsulfinilo o alquilsulfonilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi o haloalquilo; y

15

M es hidroxil, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxialquilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalquilamino y el grupo OMe, donde Me es un catión.

20

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el compuesto obtenido es de fórmula:

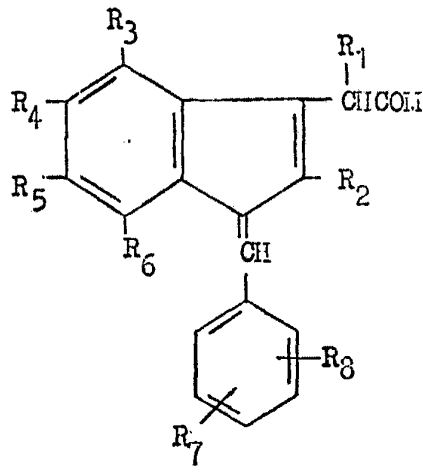
-----  
-  
-----

25

382583



1



5

donde

10

$R_1$  es hidrógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

$R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior;

$R_3$  es hidrógeno;

15

$R_4$  es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, amino, alquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino;

20

$R_5$  es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, amino, alquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino;

$R_6$  es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, amino, alquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino;

$R_7$  es alquil(inferior)sulfinilo o alquil(inferior)sulfonilo;

25

$R_8$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o haloalquilo inferior; y

M es hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior sus

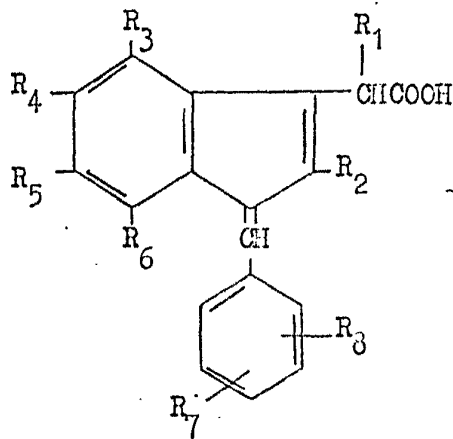


382583



1 sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino,  
N-morfolino, hidroxialquilamino, polihidroxial  
quilamino, dialquilaminoalquilamino, aminoalqui  
lamino y el grupo OMe, donde Me es un catión.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en  
el que el compuesto obtenido es de fórmula:



donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sub>2</sub> es alquilo inferior;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

20

R<sub>4</sub> es halógeno, alcoxi inferior, alcoxi o dialquil-  
(inferior)amino;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o dial-  
quil(inferior)amino;

25

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o dial-  
quil(inferior)amino;

382583



1 R<sub>7</sub> es alquil(inferior)sulfinilo o alquil(inferior)-  
sulfonilo; y

R<sub>8</sub> es hidrógeno.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en  
el que se obtienen los isómeros cis y trans de los com-  
puestos descritos en la reivindicación 5.

7. Un procedimiento según la reivindicación 5, en  
el que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

10 R<sub>2</sub> es metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es flúor;

R<sub>5</sub> es flúor;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

15 R<sub>7</sub> es metilsulfinilo y

R<sub>8</sub> es hidrógeno.

8. Un procedimiento según la reivindicación 5, en  
el que:

R<sub>1</sub> es metilo;

20 R<sub>2</sub> es metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es flúor;

R<sub>5</sub> es flúor;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

25 R<sub>7</sub> es metilsulfinilo; y



382583



1 R<sub>8</sub> es hidrógeno.

9. Un procedimiento según la reivindicación 5, en

el que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

5 R<sub>2</sub> es metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es flúor;

R<sub>5</sub> es hidrógeno;

R<sub>6</sub> es flúor;

10 R<sub>7</sub> es metilsulfinilo; y

R<sub>8</sub> es hidrógeno.

10. Un procedimiento según la reivindicación 5, en

el que:

R<sub>1</sub> es metilo;

15 R<sub>2</sub> es metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es metoxi;

R<sub>5</sub> es flúor;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

20 R<sub>7</sub> es metilsulfinilo; y

R<sub>8</sub> es hidrógeno.

11. Un procedimiento según la reivindicación 5, en

el que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

25 R<sub>2</sub> es metilo;

382583



1 R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
R<sub>4</sub> es flúor;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
R<sub>6</sub> es flúor;

5 R<sub>7</sub> es metilsulfonilo; y  
R<sub>8</sub> es hidrógeno.

12. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que:

10 R<sub>1</sub> es hidrógeno;  
R<sub>2</sub> es metilo;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
R<sub>4</sub> es flúor;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
R<sub>6</sub> es hidrógeno;

15 R<sub>7</sub> es metilsulfonilo; y  
R<sub>8</sub> es hidrógeno.

13. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que:

20 R<sub>1</sub> es hidrógeno;  
R<sub>2</sub> es metilo;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
R<sub>4</sub> es flúor;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno;

25 R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
R<sub>7</sub> es metilsulfonilo; y

382583



1 R<sub>8</sub> es hidrógeno.

14. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que:

5 R<sub>1</sub> es metilo;  
R<sub>2</sub> es metilo;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
R<sub>4</sub> es flúor;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
10 R<sub>7</sub> es metilsulfinilo; y  
R<sub>8</sub> es hidrógeno.

15. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que:

15 R<sub>1</sub> es hidrógeno;  
R<sub>2</sub> es metilo;  
R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
R<sub>4</sub> es cloro;  
R<sub>5</sub> es hidrógeno;  
R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
20 R<sub>7</sub> es metilsulfinilo; y  
R<sub>8</sub> es hidrógeno.

16. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que:

25 R<sub>1</sub> es hidrógeno;  
R<sub>2</sub> es metilo;

382583



- 1           R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
              R<sub>4</sub> es metoxi;  
              R<sub>5</sub> es flúor;  
              R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
5           R<sub>7</sub> es metilsulfinilo; y  
              R<sub>8</sub> es hidrógeno.

17. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es ácido cis-5-flúor-2-metil-1-(p-metilsulfinil-benciliden)-3-indenilacético.

10           18. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS INDENILACETICOS SUSTITUIDOS".

15           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de setenta y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de agosto de 1970.

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25